

TODESFÄLLE NACH NIERENTRANSPLANTATION
UNTER BEHANDLUNG MIT CICLOSPORIN.
EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE.

Felicitas Harle

Disbui. München

1988



Aus der Abteilung für Transplantationschirurgie
(Leiter: Prof. Dr. W. Land)
in der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
(Vorstand: Prof. Dr. G. Heberer)
des Klinikums Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München.

TODESFÄLLE NACH NIERENTRANSPLANTATION
UNTER BEHANDLUNG MIT CICLOSPORIN.
EINE RETROSPEKTIVE ANALYSE.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Felicitas Harle
aus
Düsseldorf
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Land

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Heberer

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.07.1988

In Dankbarkeit meinen Eltern
und meinem Mann gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555407_0001

Inhaltsübersicht

1.	<u>Einleitung</u>	S. 1
2.	<u>Methodik</u>	S. 2
2.1.	Patientengut	S. 2
2.2.	Immunsuppression	S. 2
2.3.	Vorgehen	S. 3
2.4.	Untersuchte Merkmale	S. 3
3.	<u>Ergebnisse</u>	S. 6
3.1.	Todesursachen	S. 6
3.2.	Immunsuppression	S. 8
3.3.	Präoperative Risikofaktoren	S. 12
3.3.1.	Allgemein bei einer Operation bestehende Risikofaktoren	S. 12
3.3.1.1.	Koronare Herzkrankheit	S. 12
3.3.1.2.	Zustand nach Herzinfarkt	S. 12
3.3.1.3.	Abdominaler Gefäßkalk	S. 13
3.3.1.4.	Diabetes mellitus	S. 13
3.3.1.5.	Adipositas	S. 13
3.3.1.6.	Alter	S. 15
3.3.1.7.	Hypertonie	S. 16
3.3.1.8.	Tabellarische Zusammenfassung	S. 16
3.3.2.	Mögliche Risikofaktoren, die sich speziell bei einer Nierentransplantation ergeben	S. 18
3.3.2.1.	Hepatopathie	S. 18
3.3.2.2.	Dauer der Dialyse vor der Transplantation	S. 18
3.3.2.3.	Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste	S. 18
3.3.2.4.	Tuberkulose	S. 18
3.3.2.5.	Ulcus, Chronische Gastritis	S. 19
3.3.2.6.	Urologische Probleme	S. 19
3.3.2.7.	Blutgruppen	S. 19
3.3.2.8.	Geschlecht	S. 20

3.3.2.9.	Grunderkrankung	S. 20
3.3.2.10.	Vorangegangene Transplantationen	S. 21
3.3.2.11.	Präformierte Antikörper	S. 21
3.3.2.12.	Präoperative Bluttransfusionen	S. 21
3.3.2.13.	HLA-Inkompatibilitäten	S. 21
3.3.2.14.	Tabellarische Zusammenfassung	S. 21
3.3.3.	Weitere Vorerkrankungen der verstorbenen Patienten	S. 23
3.3.4.	Mögliche Risikofaktoren, die sich durch die Transplantatniere ergeben	S. 25
3.3.4.1.	Spenderalter	S. 25
3.3.4.2.	Warme Ischämiezeit	S. 25
3.3.4.3.	Kalte Ischämiezeit	S. 25
3.3.4.4.	Krankheit, Schock bzw. Quetschung der Spenderniere	S. 25
3.3.4.5.	Abstrich des Spenderureters	S. 25
3.3.5.	Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Todesursachen	S. 26
3.4.	Beobachtungen nach der Transplantation bei den verstorbenen Patienten	S. 30
3.4.1.	Patientenüberlebenszeit	S. 30
3.4.2.	Nierenfunktion	S. 34
3.4.3.	Abstoßungsbehandlungen	S. 36
3.4.4.	Komplikationen nach der Transplantation	S. 37
3.4.5.	Verlegung der Patienten	S. 37
4.	<u>Diskussion</u>	S. 38
4.1.	Ciclosporin - Einführung	S. 38
4.2.	Patientenüberlebensraten nach Nierentransplantation und Behandlung mit Ciclosporin	S. 39
4.3.	Todesursachen	S. 42
4.3.1.	Sepsis und cardiale Ursachen	S. 42
4.3.2.	Gastrointestinale Blutung	S. 43
4.3.3.	Malignome	S. 44
4.3.4.	Cerebrale Blutung	S. 45

4.3.5.	Lungenembolie	S. 45
4.3.6.	Leberkoma	S. 46
4.4.	Immunsuppression	S. 47
4.4.1.	Ciclosporin	S. 47
4.4.2.	Steroide	S. 47
4.4.3.	Azathioprin	S. 48
4.4.4.	Antilymphozyten- und Antithymozytenglobulin	S. 48
4.5.	Präoperative Risikofaktoren	S. 50
4.5.1.	Koronare Herzkrankheit, Zustand nach Herzinfarkt, Abdominaler Gefäßkalk	S. 50
4.5.2.	Diabetes mellitus	S. 51
4.5.3.	Adipositas	S. 52
4.5.4.	Alter	S. 52
4.5.5.	Hypertonie	S. 53
4.5.6.	Hepatopathie	S. 53
4.5.7.	Dialysedauer vor der Transplantation	S. 53
4.5.8.	Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste	S. 54
4.5.9.	Tuberkulose	S. 54
4.5.10.	Ulcus, Chronische Gastritis	S. 54
4.5.11.	Blutgruppe	S. 55
4.5.12.	Geschlecht	S. 55
4.5.13.	Grunderkrankung	S. 55
4.5.14.	Vorangegangene Transplantationen	S. 56
4.5.15.	Präformierte Antikörper	S. 57
4.5.16.	Bluttransfusionen	S. 57
4.5.17.	HLA-Inkompatibilitäten	S. 57
4.5.18.	Spenderalter	S. 58
4.5.19.	Ischämiezeiten	S. 58
4.5.20.	Schädigung der Spenderniere	S. 58
4.5.21.	Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Todesursachen	S. 58
4.6.	Beobachtungen nach der Transplantation	S. 60
4.6.1.	Patientenüberlebenszeit	S. 60
4.6.2.	Nierenfunktion	S. 60
4.6.3.	Komplikationen nach der Transplantation	S. 60

5.	<u>Zusammenfassung</u>	S. 63
6.	<u>Literaturverzeichnis</u>	S. 65

1. Einleitung

In den fünfziger Jahren wurden die ersten Nierentransplantationen durchgeführt. Anfangs war dies nur bei eineiigen Zwillingen möglich, doch mit der Verwendung von 6-Mercaptopurin, Azathioprin und Kortikosteroiden wurden schließlich auch allogene Transplantationen mit bemerkenswertem Erfolg vorgenommen.

Mit der Entdeckung des menschlichen Histokompatibilitätssystems wurde eine Verbesserung der Transplantationsergebnisse möglich; durch die Einführung des Ciclosporin stiegen die Transplantat- und Patientenüberlebensraten dann noch einmal erheblich an. (56, 60)

Im Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern in München wurde zwischen 1982 und 1985 Ciclosporin bei 560 Nierentransplantationen routinemäßig als Immunsuppressivum eingesetzt.

Doch trotz aller Erfolge der Transplantationsmedizin sind 29 der Patienten nach Transplantation verstorben.

Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die Todesfälle zu untersuchen und - soweit überhaupt erkennbar - die Todesursachen aufzuzeigen.



2. Methodik

2.1. Patientengut

Untersucht wurden 560 Patienten, bei denen in den Jahren 1982 bis 1985 im Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern in München eine Nierentransplantation durchgeführt worden war.

Alle Patienten wurden mit Ciclosporin behandelt.

Nicht einbezogen in die Untersuchung wurden Transplantationen von Lebendspendernieren sowie Nierentransplantationen mit simultaner Pankreastransplantation.

Der Beobachtungszeitraum nach der Transplantation beträgt zwischen einem Vierteljahr und dreieinviertel Jahren.

Patienten, die vor ihrem Tod für mehr als drei Monate erneut dialysepflichtig waren, wurden in unserer Untersuchung nicht bei den Patienten berücksichtigt, die nach der Nierentransplantation verstarben.

2.2. Immunsuppression

Alle Patienten wurden mit Ciclosporin behandelt. Mit zunehmender Kenntnis des Medikamentes wurde die Ciclosporin-Dosierung in den Jahren 1982 bis 1985 allmählich verringert. Anfangs gab man Ciclosporin in der ersten Woche p. op. in einer Dosierung von 15 mg pro kg Körpergewicht und Tag, innerhalb der nächsten Monate wurde diese Dosis auf eine Erhaltungsdosis von 6 bis 8 mg pro kg Körpergewicht und Tag reduziert. (57) Seit Mitte 1983 orientierte man die Ciclosporin-Dosierung am gemessenen Ciclosporin-Vollblutspiegel. Zusätzlich wurde täglich Methylprednisolon in geringen Mengen oral verabreicht (8 mg pro Tag). (13)

Immunologische Risikopatienten (Empfänger von Zweit- oder Dritt-Transplantaten oder Empfänger mit mehr als 60% präformierter Antikörper) erhielten außerdem Azathioprin. Die Dosierung betrug vom Tag 0 bis zum Tag 3 p. op. 2 mg pro kg Körpergewicht und Tag, danach bis zum 7. Tag p. op. 1 mg pro kg Körpergewicht und Tag. Anschließend wurde das Medikament abgesetzt. (57)

Abstoßungskrisen wurden mit hochdosierten intravenösen Methylprednisolongaben behandelt. Bei der ersten Abstoßungskrise wurden bis zu 500 mg Methylprednisolon i. v. für drei Tage gegeben, bei weiteren Abstoßungskrisen wurde diese Dosierung auf 250 mg oder 125 mg reduziert. Die Gesamtmenge des hierbei verabreichten Methylprednisolons sollte 3 g nicht überschreiten. (13, 57)

Einige der immunologischen Risikopatienten wurden im Rahmen einer kontrollierten Studie bei Abstoßungskrisen zusätzlich mit Antilymphozyten- oder Antithymozytenglobulin über 7 Tage behandelt.

2.3. Vorgehen

Die von uns untersuchten 560 Patienten wurden in eine Gruppe der überlebenden Patienten und in eine Gruppe der verstorbenen Patienten eingeteilt.

Wir untersuchten die verstorbenen Patienten bezüglich ihrer Todesursache sowie der erhaltenen Immunsuppression. Hinsichtlich präoperativ vorhandener Risikofaktoren verglichen wir sie mit den überlebenden Patienten, wobei wir teilweise mit einer zufällig ausgewählten Stichprobe arbeiteten.

Als Informationsquellen dienten die Krankenakten mit der "Checkliste", die im Transplantationszentrum München vor jeder Transplantation erstellt wird und die bisherige Krankengeschichte des Patienten festhält, sowie Auskünfte und Berichte der behandelnden Ärzte.

Als statistische Tests wurden der Wilcoxon-Test bzw. der Chi-Quadrat-Test verwendet, da die Voraussetzungen für statistische Tests mit größerer Macht nicht gegeben waren.

2.4. Untersuchte Merkmale

Hinsichtlich der Immunsuppression berücksichtigten wir die durchschnittliche Ciclosporin-Dosierung im 1. Monat nach Transplantation, den durchschnittlichen Ciclosporin-Vollblutspiegel über 6 Wochen vor Beginn der zum Tod führenden Komplikationen, die Zahl der Abstoßungsbehandlungen, die bei Abstoßungsbehandlungen verabreichte Gesamtdosis an Methylprednisolon, die Behandlung mit Azathioprin und die Behandlung mit Antilymphozyten- bzw. Antithymozytenglobulin.

Bezüglich präoperativer Risikofaktoren verglichen wir die verstorbenen Patienten mit der Gruppe der überlebenden Patienten bzw. mit einer zufällig ausgewählten Stichprobe aus dieser Gruppe. Dabei unterschieden wir zwischen Risikofaktoren, die bei jeder Operation eine Rolle spielen können, und Risikofaktoren, die sich speziell bei Nierentransplantationen ergeben. Die präoperativen Risikofaktoren im einzelnen:

Koronare Herzkrankheit: Im Transplantationszentrum München wurde für einige Zeit routinemäßig bei über 50-jährigen Patienten eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt, sonst nur bei klinischem Verdacht auf eine koronare Herzkrankheit. Ein positiver Herzkatheterbefund wurde als Koronare Herzkrankheit gewertet.

Zustand nach Herzinfarkt: Hier wurden entsprechende Angaben in der Anamnese verwertet.

Abdominaler Gefäßkalk: Vor jeder Nierentransplantation wurde eine Beckenübersichtsaufnahme angefertigt, um

ausgeprägte Gefäßverkalkungen im Abdomen und der Beckenregion erkennen zu können.

Diabetes mellitus: Hier wurde nur der insulinpflichtige Diabetes mellitus berücksichtigt.

Adipositas: Als Adipositas galt ein Gewicht über 120% des Idealgewichtes. (84)

Alter: Als Altersgrenze definierten wir willkürlich das 50. Lebensjahr und unterschieden zwischen Patienten, die 50 Jahre und älter waren, und Patienten, die jünger als 50 Jahre waren.

Hypertonie: Hier bezogen wir uns auf entsprechende Angaben in der Anamnese.

Hepatopathie: Als Hepatopathie galt eine Leberzirrhose oder Fettleber, massiv erhöhte Transaminasen über einen längeren Zeitraum sowie eine chronische Hepatitis mit HBs-Antigenämie.

Dauer der Dialyse vor der Transplantation: Sie wurde in Monaten angegeben und nennt die gesamte Zeit der Dialysepflichtigkeit bis zum Zeitpunkt der Transplantation, also auch die Dialyse nach einer mißglückten Transplantation.

Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste: Bei der Anmeldung zur Transplantation wird eine Dringlichkeitsstufe angegeben. Wir unterschieden zwischen normaler und erhöhter Dringlichkeit.

Tuberkulose: Hier verwendeten wir entsprechende Angaben in der Anamnese.

Ulcus, Chronische Gastritis: Auch hier bezogen wir uns auf entsprechende Angaben in der Anamnese, wobei auch länger zurückliegende Ereignisse beachtet wurden.

Urologische Probleme: Als urologische Probleme galten vor allem der vesicoureterale Reflux sowie eine Nephrolithiasis und eine Obstruktion der ableitenden Harnwege.

Blutgruppen: Bezüglich des AB0- und Rh-Blutgruppensystems wurde die Häufigkeit der verschiedenen Blutgruppen und das Auftreten von Inkompatibilitäten bei Nierenspende und -empfänger untersucht.

Geschlecht des Empfängers

Grunderkrankung: Unter der Grunderkrankung verstehen wir die Krankheit, die zur Niereninsuffizienz führte.

Vorangegangene Transplantationen: Dies sind frühere Transplantationen, die aus verschiedenen Gründen schließlich erfolglos endeten und eine erneute Dialyse notwendig machten.

Präformierte Antikörper: Im Transplantationszentrum München gelten mehr als 30% präformierter Antikörper als erhöhtes immunologisches Risiko.

Präoperative Bluttransfusionen: Die meisten der Patienten hatten vor der Transplantation aus verschiedenen Gründen Bluttransfusionen erhalten.

HLA-Inkompatibilitäten: Verglichen wurden jeweils für HLA-A, HLA-B und HLA-DR die durchschnittliche Zahl der Inkompatibilitäten in den Gruppen der Verstorbenen und der Überlebenden.

Spenderalter: Hier wurde das Alter des Spenders zum Zeitpunkt seines Todes berücksichtigt.

Warme Ischämiezeit, Kalte Ischämiezeit: Die bei Explantation, Transport und Implantation anfallenden Ischämiezeiten der Transplantatniere wurden untersucht.

Krankheit, Schock bzw. Quetschung der Spenderniere: Hier wurde auf Angaben in den Protokollen geachtet, die auf eine Schädigung der Spenderniere durch z. B. länger dauernden Blutdruckabfall beim Spender hinweisen könnten.

Abstrich des Spenderureters: Bei jeder Transplantation wurde ein bakteriologischer Abstrich vom Spenderureter entnommen.

3. Ergebnisse

In den Jahren 1982 bis 1985 wurden im Transplantationszentrum des Klinikums Großhadern in München 560 Nierentransplantationen vorgenommen. 29 Patienten sind infolge der Transplantation verstorben ohne erneut für länger als drei Monate dialysepflichtig gewesen zu sein.

Die Zahlen für die einzelnen Jahre zeigt folgende Tabelle:

Tab. 1: Nierentransplantationen 1982 - 1985

	Zahl der Nieren- transplantationen	Zahl der verstorbenen Patienten
1982	123	8 (6,5%)
1983	128	8 (6,3%)
1984	151	7 (4,6%)
1985	158	6 (3,8%)
Gesamt	560	29 (5,2%)

Die erste Spalte gibt das Jahr an, die zweite Spalte die Zahl der in diesem Jahr durchgeführten Nierentransplantationen und die dritte Spalte die Zahl der Patienten, die nach einer Nierentransplantation in dem entsprechenden Jahr verstorben waren.

3.1. Todesursachen

Bei den Todesursachen machte die Sepsis mit 48% fast die Hälfte der Todesfälle aus. Cardiale Ursachen bedingten 21% der Todesfälle, bei den übrigen Patienten wurden sehr verschiedene Todesursachen diagnostiziert.

Tab. 2: Häufigkeit der Todesursachen

Todesursachen	Zahl der Patienten	
Sepsis	11	14 (48%)
Pneumonie, Sepsis	3	6 (21%)
Cardiale Ursachen		2 (7%)
Cerebrale Blutung		1 (3%)
Gastrointestinale Blutung		1 (3%)
Bronchialkarzinom		1 (3%)
Plasmozytom		1 (3%)
Epileptischer Anfall / Sturz		1 (3%)
Komplikationen einer Nachoperation		1 (3%)
Herzstillstand (bei Medikamentenentzug)		1 (3%)
Pankreatitis		1 (3%)

In der linken Spalte sind die Todesursachen aufgeführt, in der rechten Spalte die absolute Häufigkeit der entsprechenden Todesfälle. Die Zahlen in Klammern geben die relative Häufigkeit der entsprechenden Todesfälle an.

Vergleicht man die Häufigkeit der Sepsis als Todesursache in den vier Jahren von 1982 bis 1985, so zeigen sich keine deutlichen Unterschiede.

Tab. 3: Häufigkeit der Sepsis als Todesursache

	Todesursache Sepsis	andere Todesursache	gesamt
1982	3 (2,4%)	5 (4,1%)	8 (6,5%)
1983	4 (3,1%)	4 (3,1%)	8 (6,3%)
1984	3 (2,0%)	4 (2,6%)	7 (4,6%)
1985	4 (2,5%)	2 (1,3%)	6 (3,8%)

In der Tabelle sind die Häufigkeiten der Todesursache Sepsis bzw. anderer Todesursachen, aufgeschlüsselt nach Jahrgängen, angegeben. Die Prozentzahlen geben die relativen Häufigkeiten bezogen auf den entsprechenden Jahrgang an.

3.2. Immunsuppression

Die herausragende Stellung der Sepsis als Todesursache legt nahe, daß die nötige Immunsuppression nach der Transplantation einen nicht unerheblichen Risikofaktor für das Überleben der Patienten darstellt, indem sie eine tödliche Sepsis begünstigt.

Wir haben daher diejenigen Patienten, die an einer Sepsis verstarben, bezüglich ihrer Immunsuppression mit denen verglichen, die aus einem anderen Grund verstarben.

Sollte die Immunsuppression tatsächlich eine Hauptrolle bei der Entstehung einer tödlichen Sepsis spielen, würde man bei den an einer Sepsis Verstorbenen erheblich höhere Dosierungsschemata bzw. Blutspiegel der immunsuppressiven Medikamente erwarten.

Die beiden folgenden Tabellen zeigen den Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen bezogen auf die durchschnittliche Ciclosporin-Dosierung im ersten Monat nach Transplantation pro kg Körpergewicht und Tag, den durchschnittlichen Ciclosporin-Vollblutspiegel über sechs Wochen vor Beginn der zum Tod führenden Komplikationen, die als Stoßtherapie verabreichte Gesamtdosis Methylprednisolon, die Therapie mit Antilymphozytenglobulin (ALG) oder Antithymozytenglobulin (ATG), die Therapie mit Azathioprin sowie die Zahl der Abstoßungsbehandlungen.

Erläuterungen zur Tab. 4:

Die Tabelle vergleicht die immunsuppressive Medikation zwischen Patienten, die an einer Sepsis verstarben, und Patienten mit einer anderen Todesursache. Im linken Block sind alle Patienten mit einer Sepsis einzeln aufgeführt, im rechten Block die restlichen Patienten. In den Spalten I bis IV sind die verschiedenen Behandlungsmethoden angegeben. Die unterste Zeile gibt den Durchschnittswert der entsprechend Spalte für alle Patienten an.

Tab. 4: Immunsuppressive Medikation

Patienten, die an Sepsis verstarben

	I	II	III	IV	V	VI
GC	14,1		0	-	-	0
KZ	12,8	725	1510	ALG	-	2
KI	13,5		1500	-	-	1
KW	10,8	1385	2000	-	-	2
MH	12,8	750	3775	-	+	5
MD	13,7	460	2315	ALG	+	4
TG		638	1995	ALG	-	2
HA	9,2	670	2110	-	-	4
SL	3,2	991	1110	-	+	1
EK		750	0	-	+	0
LW	6,5		0	-	+	0
SC		770		-	-	
LM	3,1		750	-	+	1
EF						
	10,0	793	1422	25%	46%	1,8

Patienten, die aus anderen Gründen verstarben

	I	II	III	IV	V	VI
BG	12,6		1500	ALG	-	2
HF	14,7		2970	ATG	-	2
MP	16,2		4200	ALG	+	5
PW			0	-	-	0
CS			500	-	-	0
EA				-	-	
LG	14,0	943	2625	ALG	-	3
AJ	12,5	646	1250	-	+	2
HK		1070				
KG	8,7		1500	-	-	2
OM	9,6	770	750	-	-	1
HF		475	1185	-	+	0
DH	12,4		1500	-	-	1
SA	12,4		955	-	-	1
WA	15,6		4300	-	-	4
	12,9	780	1787	31%	23%	1,8

Spalte I: durchschnittliche Ciclosporin-Dosierung im 1. Monat nach Transplantation pro kg Körpergewicht und Tag in mg

Spalte II: durchschnittlicher Ciclosporin-Vollblutspiegel über 6 Wochen vor Beginn der zum Tod führenden Komplikationen in ng/ml

Spalte III: Gesamtdosis Methylprednisolon, als Stöthherapie verabreicht, in mg

Spalte IV: Therapie mit ALG oder ATG

Spalte V: Therapie mit Azathioprin

Spalte VI: Zahl der Abstößungsbehandlungen

Die unterste Zeile gibt den Durchschnittswert der Zahlen oder die prozentuale Häufigkeit einer Behandlungsmethode in der entsprechenden Spalte an.
 Leere Felder: Die Ciclosporin-Spiegelbestimmung wurde mit einer nicht vergleichbaren Methode durchgeführt bzw. es waren keine Angaben vorhanden.

Folgende Tabelle zeigt noch einmal eine Zusammenfassung des Vergleichs der immunsuppressiven Medikation zwischen Patienten, die an einer Sepsis verstarben, und Patienten, die aus anderen Gründen verstarben.

Tab. 5: Immunsuppressive Medikation (Zusammenfassung)

	Todesursache Sepsis	andere Todesursachen
durchschnittliche Ciclosporin-Dosierung im 1. Monat nach Transplantation pro kg Körpergewicht und Tag in mg	10,0 n=10	12,9 n=10
durchschnittlicher Ciclosporin-Vollblutspiegel über 6 Wochen vor Beginn der zum Tod führenden Komplikationen in ng/ml	793 n= 9	780 n= 5
Gesamtdosis Methylprednisolon, als Stoßtherapie verabreicht, in mg	1422 n=12	1787 n=13
prozentualer Anteil der Patienten, die mit ALG oder ATG behandelt wurden	25% n=12	31% n=13
prozentualer Anteil der Patienten, die mit Azathioprin behandelt wurden	46% n=13	23% n=13
Zahl der Abstoßungsbehandlungen	1,8 n=12	1,8 n=13

Die Tabelle zeigt eine Zusammenfassung der Tab. 4. Die erste Spalte gibt die Immunsuppressive Medikation an, in der zweiten und dritten Spalte werden die Patienten, die an einer Sepsis verstorben sind, mit denen verglichen, die aus einem anderen Grund verstarben. "n" gibt die Zahl der Patienten an, zu denen Angaben über die entsprechende Medikation vorlagen.

Von den an Sepsis verstorbenen Patienten wurden 46% mit Azathioprin behandelt, von den Patienten mit einer anderen Todesursache nur 23%. Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant, so daß man keine Schlußfolgerungen ziehen kann.

In der übrigen immunsuppressiven Medikation unterscheiden sich die beiden Patientengruppen überhaupt nicht.

Eine verstärkte immunsuppressive Behandlung scheint also nicht die Hauptursache für eine tödlich verlaufende Sepsis zu sein.

3.3. Präoperative Risikofaktoren

Im Rahmen einer Untersuchung über Todesfälle nach Nierentransplantation darf man den präoperativen Gesundheitszustand der Patienten nicht außer acht lassen.

Wir haben daher verschiedene präoperative Risikofaktoren untersucht, wobei wir unterschieden haben zwischen Risikofaktoren, die im allgemeinen bei jeder größeren Operation eine Rolle spielen, und solchen, die sich aus der speziellen Problematik der Nierentransplantation ergeben.

Zu den wichtigsten und von anderen Autoren schon häufig untersuchten Risikofaktoren gehören cardiale Erkrankungen, Diabetes mellitus und höheres Alter. Auch Hepatopathie, Grunderkrankung, wiederholte Transplantationen und präformierte Antikörper wurden schon mehrfach untersucht, scheinen aber keine so große Rolle für das Überleben der Patienten zu spielen. (19, 30, 67, 88, 89, 111)

Schließlich haben wir noch Risikofaktoren untersucht, die vom Nierenspender bzw. der Transplantatnähre selbst abhängig sind, z. B. das Spenderalter oder die Dauer der Ischämiezeiten.

In den folgenden Kapiteln sind die Ergebnisse im einzelnen ausgeführt.

3.3.1. Allgemein bei einer Operation bestehende Risikofaktoren

3.3.1.1. Koronare Herzkrankheit

Als Koronare Herzkrankheit wurde ein positiver Herzkatheterbefund gewertet. Die Herzkatheteruntersuchung wurde in München für einige Zeit bei über 50-jährigen Patienten routinemäßig durchgeführt, sonst nur bei Verdacht auf eine Koronare Herzerkrankung.

Während in der Gruppe der Überlebenden nur 6% (6 von 106 Patienten) an einer Koronaren Herzkrankheit litten, waren es in der Gruppe der Verstorbenen 41% (12 von 29 Patienten). Dieser Unterschied ist mit $p < 0,01\%$ hochsignifikant.

3.3.1.2. Zustand nach Herzinfarkt

Als Zustand nach Herzinfarkt galt die entsprechende Angabe in der Anamnese.

In der Gruppe der Überlebenden hatten nur 1% (1 von 107 Patienten) vor der Transplantation einen Herzinfarkt gehabt, in der Gruppe der Verstorbenen dagegen 7% (2 von 28 Patienten). Der Unterschied ist signifikant ($p < 5\%$).

3.3.1.3. Abdominaler Gefäßkalk

Vor jeder Nierentransplantation wurde routinemäßig eine Beckenübersichtsaufnahme angefertigt, um eventuell vorhandene Kalkablagerungen in den großen Abdominal- und Beckengefäßen erkennen zu können.

Bei 6% (6 von 106 Patienten) der Überlebenden, jedoch bei 30% (8 von 27 Patienten) der Verstorbenen wurden Gefäßverkalkungen im Abdomen festgestellt. Der Unterschied ist mit $p < 0,1\%$ hochsignifikant.

3.3.1.4. Diabetes mellitus

Als Diabetes mellitus wurde hier der insulinpflichtige Diabetes mellitus berücksichtigt.

Insgesamt wurde 6 Patienten mit Diabetes mellitus eine Niere transplantiert, ohne daß gleichzeitig eine Pankreas-transplantation durchgeführt wurde.

Von diesen 6 Patienten sind zwei im Verlauf der Transplantation verstorben; ein Patient verstarb, nachdem er erneut für vier Monate dialysepflichtig gewesen war.

Der Anteil der Diabetiker in den Gruppen der Überlebenden und der Verstorbenen unterscheidet sich mit 1% und 7% signifikant ($p < 1\%$).

3.3.1.5. Adipositas

Zur Bestimmung des Übergewichts legten wir die Berechnung des Idealgewichtes nach (84) zugrunde. Als Adipositas galt ein Gewicht über 120% des Idealgewichtes.

Unter Übergewicht litten bei den Überlebenden 6% (6 von 100 Patienten), bei den Verstorbenen 21% (6 von 28 Patienten). Dieser Unterschied ist mit $p < 2,5\%$ signifikant. Folgendes Histogramm zeigt die Verteilung des Körpergewichtes in den beiden Gruppen.

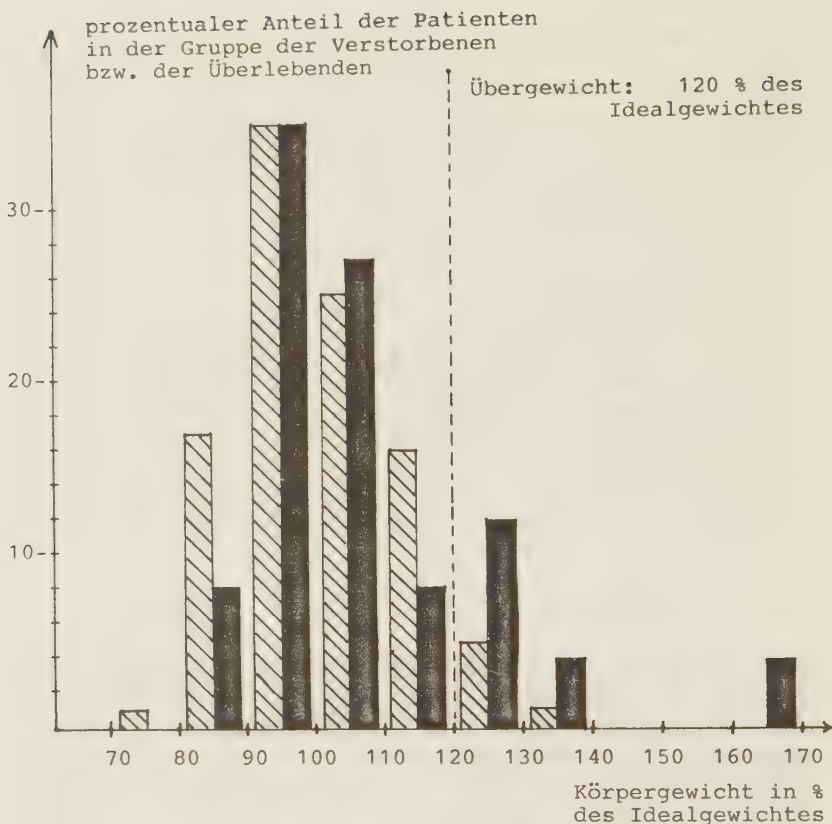


Abb. 1: Verteilung des Körpergewichtes bei Überlebenden und Verstorbenen

Die Abbildung zeigt die Verteilung des Körpergewichtes bei überlebenden und verstorbenen Patienten. Die senkrechte gestrichelte Linie gibt die Grenze zwischen Normal- und Übergewicht an. Die Höhe der Säulen gibt den prozentualen Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Körpergewicht in der Gruppe der Überlebenden (gestrichelte Säulen) bzw. der Verstorbenen (schwarze Säulen) an. Man kann erkennen, daß in der Gruppe der Verstorbenen ein größerer Teil der Patienten übergewichtig war als in der Gruppe der Überlebenden.

3.3.1.6. Alter

Wir teilten die Patienten in zwei Gruppen ein und unterschieden zwischen Patienten, die jünger als 50 Jahre waren, und Patienten, die 50 Jahre und älter waren. Patienten von 50 Jahren und älter waren in der Gruppe der Überlebenden mit 20% (91 von 458 Patienten) und in der Gruppe der Verstorbenen mit 38% (11 von 19 Patienten) vertreten. Dieser Unterschied ist mit $p < 2,5\%$ signifikant. In der Gruppe der Verstorbenen war der jüngste Patient 18 Jahre alt.

Die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Altersstufen zeigt folgendes Histogramm.

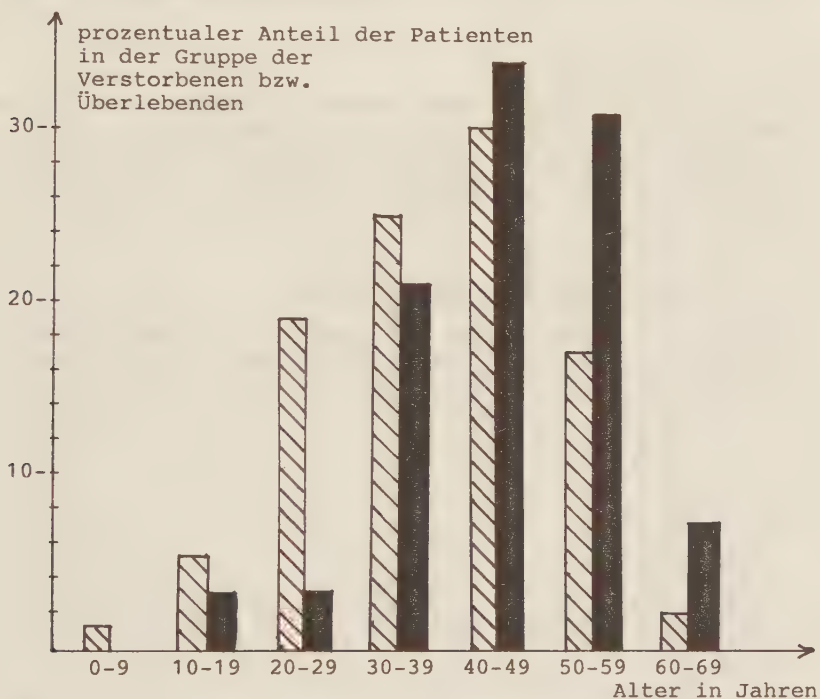


Abb. 2: Altersverteilung im Vergleich zwischen Überlebenden und verstorbenen Patienten

Die Abbildung zeigt die Altersverteilung bei Überlebenden und verstorbenen Patienten. Die Säulen geben den Anteil der Patienten mit dem entsprechenden Alter in der Gruppe der Überlebenden (gestrichelte Säulen) bzw. der Verstorbenen (schwarze Säulen) an. Wie man sieht, ist bei den Verstorbenen ein höherer Anteil älterer Patienten vertreten.

In der Graphik wird deutlich, daß in der Gruppe der Verstorbenen die über 40-jährigen relativ häufiger sind als in der Gruppe der Überlebenden, nämlich mit 72% (21 von 29 Patienten) in der Gruppe der Verstorbenen gegenüber 50% (227 von 458 Patienten) bei den Überlebenden. Auch dieser Unterschied ist mit $p < 2,5\%$ signifikant.

Die Patienten ab 60 Jahren sind in der Gruppe der Überlebenden mit 2% (11 von 458 Patienten) und in der Gruppe der Verstorbenen mit 7% (2 von 29 Patienten) vertreten. Damit beträgt das Risiko für Patienten ab 60 Jahren, infolge der Transplantation zu sterben, etwa 15%.

Von den 21 Kindern, die jünger als 17 Jahre waren, ist infolge der Nierentransplantation keines gestorben.

3.3.1.7. Hypertonie

Als Hypertonie wurden entsprechende Angaben bzw. eine entsprechende Therapie in der Anamnese gewertet.

An Hypertonie litten von den Überlebenden 72% (79 von 109 Patienten), von den Verstorbenen dagegen 86% (25 von 29 Patienten). Dieser Unterschied ist mit $10\% < p < 20\%$ nicht signifikant.

3.3.1.8. Tabellarische Zusammenfassung

Die folgende Tabelle faßt die Ergebnisse dieses Kapitels zusammen, so daß ein Vergleich zwischen den einzelnen Risikofaktoren möglich ist.

Tab. 6: Allgemeine Risikofaktoren für eine Operation

Risikofaktor	Häufigkeit dieses Risikofaktors in der Gruppe der Überlebenden	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Letalität für diesen Risikofaktor	Risiko- erhöhung
alle Transplantationen	-	-	5,2%	-
Koronare Herzkrankheit	6%	41%	p < 0,01%	29%
Zustand nach Herzinfarkt	1%	7%	p < 5%	29%
Abdominaler Gefäßkalk	6%	30%	p < 0,1%	21%
Diabetes mellitus	1%	7%	p < 1%	33%
Adipositas	6%	21%	p < 2,5%	16%
Alter ≥ 50 Jahre	20%	38%	p < 2,5%	9%
Alter ≥ 40 Jahre	50%	72%	p < 2,5%	7%
Hypertonie	72%	86%	10% < p < 20%	6%

In dieser Tabelle werden die Risikofaktoren bei verstorbenen und überlebenden Patienten verglichen. In den ersten beiden Spalten ist die Häufigkeit des entsprechenden Risikofaktors in der Gruppe der Überlebenden bzw. Verstorbenen angegeben. Die dritte Spalte nennt die Irrtumswahrscheinlichkeit p, mit der ein Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden bzw. Verstorbenen signifikant ist. Die vierte Spalte gibt die Letalität für eine Nierentransplantation bei einem Patienten mit diesem entsprechenden Risikofaktor an. Die Spalte "Risikoerhöhung" zeigt, um wieviel höher die Letalität nach Transplantation bei einem Patienten mit einem bestimmten Risikofaktor ist als für den Durchschnitt aller Transplantationen.

3.3.2. Mögliche Risikofaktoren, die sich speziell bei einer Nierentransplantation ergeben

3.3.2.1. Hepatopathie

Als Hepatopathie galt eine Leberzirrhose oder Fettleber, massiv erhöhte Transaminasen über einen längeren Zeitraum sowie eine chronische Hepatitis mit HBs-Antigenämie. In der Gruppe der Überlebenden hatten 13% (14 von 108 Patienten) eine Hepatopathie, in der Gruppe der Verstorbenen 28% (8 von 29 Patienten). Dieser Unterschied ist mit $5\% < p < 10\%$ nicht signifikant.

3.3.2.2. Dauer der Dialyse vor der Transplantation

Die Dauer der Dialyse vor der Transplantation wurde in Monaten angegeben. Sie gibt die gesamte Zeit der Dialysepflichtigkeit bis zum Zeitpunkt der Transplantation an, also auch die Dauer der Dialyse nach einer vorangegangenen Transplantation. Die durchschnittliche Dialysedauer vor der Transplantation betrug in der Gruppe der Überlebenden 51 Monate, in der Gruppe der Verstorbenen 62 Monate. Diese beiden Werte unterscheiden sich mit $10\% < p < 20\%$ nicht signifikant. Setzt man eine Grenze der präoperativen Dialysedauer von 55 Monaten, so zeigt sich, daß in der Gruppe der Überlebenden 36% der Patienten (152 von 427 Patienten) für länger als 55 Monate vor der Transplantation dialysepflichtig waren, in der Gruppe der Verstorbenen waren es dagegen 52% (15 von 29 Patienten). Mit $5\% < p < 10\%$ ist auch dieser Unterschied nicht signifikant.

3.3.2.3. Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste

Unterschieden wurde zwischen normaler und erhöhter Dringlichkeit. Diese Dringlichkeitsstufen werden bei der Anmeldung zur Transplantation angegeben. In der Gruppe der Überlebenden standen 20% (21 von 105 Patienten) als High-Urgency-Patienten auf der Warteliste, in der Gruppe der Verstorbenen waren es 45% (12 von 22 Patienten). Damit ergibt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 2,5\%$). Die übrigen Patienten waren jeweils als normal dringlich eingestuft.

3.3.2.4. Tuberkulose

Bei der Tuberkulose bezogen wir uns auf entsprechende Angaben in der Krankengeschichte über eine durchgemachte Tuberkulose. Es war nur bei Patienten mit einer ausgeheilten Tuberkulose eine Nierentransplantation durchgeführt

worden.

In der Gruppe der Überlebenden hatten 6% der Patienten (6 von 106 Patienten) eine Tuberkulose durchgemacht, bei den Verstorbenen 7% (2 von 28 Patienten). Damit zeigt sich in Bezug auf die Tuberkulose in diesen beiden Gruppen kein Unterschied.

Von den beiden Patienten mit Tuberkulose in der Gruppe der Verstorbenen starb ein Patient an den Komplikationen einer Nachoperation, der zweite an einer Sepsis, die nicht von einer Tuberkulose ausging.

3.3.2.5. Ulcus, Chronische Gastritis

Hier bezogen wir uns ebenfalls auf entsprechende Angaben in der Krankengeschichte, wobei auch länger zurückliegende Ereignisse beachtet wurden.

In ihrer Anamnese wiesen 25% der Überlebenden (26 von 106 Patienten) Ulcera bzw. Chronische Gastritis auf, bei den Verstorbenen waren es 39% (11 von 28 Patienten). Diese relativen Häufigkeiten unterscheiden sich nicht signifikant ($10\% < p < 20\%$).

3.3.2.6. Urologische Probleme

Als urologische Probleme galten vor allem der vesikoureterale Reflux sowie eine Nephrolithiasis und eine Obstruktion der ableitenden Harnwege.

Bei den Überlebenden wiesen 21% der Patienten (22 von 105 Patienten) urologische Komplikationen vor der Transplantation auf, bei den Verstorbenen waren es 29% (8 von 27 Patienten). Diese beiden Häufigkeiten unterscheiden sich nicht signifikant.

3.3.2.7. Blutgruppen

Für das AB0- und Rh-Blutgruppensystem wurden die Häufigkeiten der verschiedenen Blutgruppen und die Häufigkeit einer Blutgruppeninkompatibilität bei Nierenspender und -empfänger untersucht.

Die Häufigkeit der Transplantationen mit unterschiedlichen Blutgruppen bei Empfänger und Spender unterscheidet sich in den Gruppen der Verstorbenen mit 3% (14 von 440 Patienten) und der Überlebenden mit ebenfalls 3% (1 von 29 Patienten) nicht.

Auffallend war dagegen, daß bei den Empfängern die Blutgruppe B in der Gruppe der Verstorbenen mit 31% (9 von 29 Patienten) signifikant häufiger vorzufinden war als in der Gruppe der Überlebenden mit 11% (49 von 440 Patienten) ($p < 1\%$). Bei den Blutgruppen 0, A und AB unterschieden sich die Häufigkeiten in den beiden Patientengruppen nicht signifikant.

3.3.2.8. Geschlecht

Es wurde 204 Frauen und 356 Männern eine Niere transplantiert. Von den Frauen verstarben im Verlauf der Transplantation 4% (8 Patienten), von den Männern 6% (21 Patienten). Der Unterschied ist nicht signifikant.

3.3.2.9. Grunderkrankung

Unter der Grunderkrankung verstehen wir die Krankheit, die zur Niereninsuffizienz führte.

Die verschiedenen Grunderkrankungen der 29 verstorbenen Patienten zeigt folgende Tabelle.

Tab. 7: Grunderkrankungen der verstorbenen Patienten

	Zahl der Patienten
Chronische Glomerulonephritis	19 (66%)
davon histologisch gesichert	8 (28%)
histol. nicht ges.	11 (38%)
Zystennieren	2 (7%)
Pyelonephritis	2 (7%)
Amyloidose	1
Diabetes mellitus	1
Nephrolithiasis	1
Chron. destruktive interstitielle Nephritis	1
Nephronophthise	1
unbekannt	1
	29

Diese Tabelle gibt in der rechten Spalte die Häufigkeit der verschiedenen Grunderkrankungen bei den verstorbenen Patienten an, die Zahlen in Klammern geben die prozentuale Häufigkeit an.

In der Gruppe der Überlebenden war in 60% der Fälle (59 von 99 Patienten) als Grunderkrankung Chronische Glomerulonephritis angegeben, Pyelonephritis in 18% (18 von 99 Patienten) und Zystennieren in 6% (6 von 99 Patienten). Die entsprechenden Zahlen in der Gruppe der Verstorbenen sind 68%, 7% und 7% (19, 2 und 2 von 29 Patienten). Damit ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die restlichen Patienten hatten verschiedene andere Grunderkrankungen, die schließlich zur Niereninsuffizienz führten.

Bei den beiden Patienten mit Amyloidose bzw. Diabetes mellitus ist von einem erneuten Auftreten der Grundkrankheiten im Transplantat nichts bekannt.

3.3.2.10. Vorangegangene Transplantationen

Bei 18% (19 von 107 Patienten) der Überlebenden und bei 17% (5 von 29 Patienten) der Verstorbenen war der von uns untersuchten Transplantation schon mindestens eine Transplantation vorangegangen.

3.3.2.11. Präformierte Antikörper

Im Transplantationszentrum München gelten präformierte Antikörper von mehr als 30% als ein immunologisches Risiko. Mehr als 30% präformierte Antikörper wiesen vor der Transplantation in der Gruppe der Überlebenden 13% (13 von 102 Patienten) auf, in der Gruppe der Verstorbenen 17% (4 von 23 Patienten). Damit unterscheiden sich die beiden Gruppen nicht signifikant.

3.3.2.12. Präoperative Bluttransfusionen

Alle 29 Patienten, die schließlich infolge der Nierentransplantation verstarben, hatten präoperativ mindestens eine Bluttransfusion erhalten. Von den überlebenden Patienten dagegen waren 10% (48 von 467 Patienten) operiert worden, ohne eine Bluttransfusion erhalten zu haben. Diese Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant.

3.3.2.13. HLA-Inkompatibilitäten

Verglichen wurden jeweils für HLA-A, HLA-B und HLA-DR die durchschnittliche Zahl der Inkompatibilitäten in den Gruppen der Verstorbenen und der Überlebenden.

Dabei zeigte sich, daß die durchschnittliche Anzahl der HLA-A-Inkompatibilitäten bei den Verstorbenen 1,30 betrug, bei den Überlebenden dagegen nur 1,05. Dieser Unterschied ist mit $p < 10\%$ nicht signifikant.

Für HLA-B betrugen diese Werte 1,50 bzw. 1,24. Auch hier ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p < 10\%$).

Bezüglich HLA-DR unterschieden sich die beiden Gruppen praktisch nicht mit einer durchschnittlichen Zahl der HLA-Inkompatibilitäten von 0,67 bzw. 0,62.

3.3.2.14. Tabellarische Zusammenfassung

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieses Kapitels noch einmal in einer Zusammenfassung.

Tab. 8: Risikofaktoren, die sich speziell bei einer Nierentransplantation ergeben

Risikofaktor	Häufigkeit dieses Risikofaktors in der Gruppe der Überlebenden	Risikofaktors der Verstorbenen	Irrtumswahrscheinlichkeit p	Letalität für diesen Risikofaktor	Risiko-erhöhung
alle Transplantationen	-	-	-	5,2%	-
Hepatopathie	13%	28%	5% < p < 10%	10%	2
Dialysedauer länger als 55 Monate	36%	52%	5% < p < 10%	7%	
Dringlichkeitsstufe erhöht	20%	45%	p < 2,5%	10%	2
Tuberkulose	6%	7%	-	6%	
Ulcer, Chron. Gastritis	25%	39%	10% < p < 20%	8%	2
Urologische Probleme	21%	29%	-	7%	
Blutgruppe B	11%	31%	p < 1%	13%	2
Geschlecht männlich	63%	72%	-	6%	
Grunderkrankung Chron. Glomerulonephritis	60%	68%	-	6%	
Pyelonephritis	18%	7%	-	2%	
Zystennieren	6%	7%	-	6%	
Vorangegangene Transplantationen	18%	17%	-	5%	
Präformierte Antikörper	13%	17%	-	6%	
mindestens 1 präoperative Bluttransfusion	90%	100%	-	6%	

In den ersten beiden Spalten ist die Häufigkeit des entsprechenden Risikofaktors in der Gruppe der Überlebenden bzw. Verstorbenen angegeben. Die dritte Spalte nennt die Irrtumswahrscheinlichkeit p, mit der ein Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden bzw. Verstorbenen signifikant ist. Die vierte Spalte gibt die Letalität für eine Nierentransplantation bei einem Patienten mit diesem entsprechenden Risikofaktor an. Die Spalte "Risikoerhöhung" zeigt, um wieviel höher die Letalität nach Transplantation bei einem Patienten mit einem bestimmten Risikofaktor ist als beim Durchschnitt aller Transplantationen.

	durchschnittliche Zahl der HLA-Inkompatibilitäten in der Gruppe der Überlebenden	Verstorbenen	Irrtumswahrscheinlichkeit p
HLA-A	1,05	1,30	5% < p < 10%
HLA-B	1,24	1,50	5% < p < 10%
HLA-DR	0,62	0,67	

Die ersten beiden Spalten zeigen die durchschnittliche Häufigkeit von HLA-Inkompatibilitäten zwischen Empfänger und Spender bei Überlebenden bzw. Verstorbenen. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede. (In der dritte Spalte ist die Irrtumswahrscheinlichkeit p angegeben.)

3.3.3. Weitere Vorerkrankungen der verstorbenen Patienten

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von zusätzlichen Erkrankungen, die bei den verstorbenen Patienten vor der Transplantation bestanden hatten.

Nikotin- und Alkoholabusus traten relativ häufig auf. Waren bei einem Patienten vor der geplanten Nierentransplantation Gallensteine bekannt, wurden sie entfernt. Daher trat als Vorerkrankung die Cholelithiasis nicht auf. Als psychiatrische Erkrankungen kamen meistens Depressionen vor, als neurologische Krankheiten in der Regel Krampfanfälle. Fast die Hälfte der Patienten hatte urologische Eingriffe hinter sich, teilweise mehrere. Auf der einen Seite führt jede Operation zu Vernarbungen, die eine weitere Operation und damit auch die Nierentransplantation erschweren. Auf der anderen Seite wurden diese Operationen zum Teil wegen anatomischer Anomalien durchgeführt, die ihrerseits ebenfalls Schwierigkeiten bei der Nierentransplantation mit sich bringen. Als Infekte kurz vor der Transplantation werteten wir Angaben über nur kurz zurückliegende leichte Infekte mit der Vorstellung, daß diese zum Zeitpunkt der Transplantation noch nicht vollständig ausgeheilt sein könnten.

Tab. 9: Vorerkrankungen der verstorbenen Patienten

	vorhanden	nicht vorhanden
Nikotinabusus	13 (46%)	15
Alkoholabusus	5 (18%)	23
Gallensteine	0 (0%)	29
periph. art. Verschußleiden	1 (4%)	27
Varikosis	5 (18%)	23
chron. Pankreatitis	2 (7%)	25
renale Osteopathie	11 (46%)	13
Allergien	9 (32%)	19
Psychiatrische Erkrankungen	4 (15%)	23
Neurologische Erkrankungen	5 (18%)	23
Cholezystektomie	3 (11%)	25
Tonsillektomie	6 (21%)	22
Appendektomie	8 (29%)	20
Parathyreoidektomie	3 (11%)	25
Nephrektomie, einseitig	3 (11%)	
beidseitig	3 (11%)	22
urologische Operationen	14 (48%)	15
sonstige Operationen	15 (54%)	13
Schwangerschaften	6 (22%)	21
Harnwegsobstruktion	4 (17%)	23
Reflux	1 (4%)	26
Urolithiasis	3 (11%)	24
Infekte kurz vor Transplantation	5 (19%)	22

Die erste Spalte dieser Tabelle zeigt die Häufigkeit von Vorerkrankungen bei an der Transplantation verstorbenen Patienten. Die erste Zahl gibt die absolute Häufigkeit an, die zweite Zahl in Klammern die relative Häufigkeit. Die zweite Spalte gibt die Zahl der Patienten an, die die entsprechende Vorerkrankung nicht aufwiesen.

3.3.4. Mögliche Risikofaktoren, die sich durch die Transplantatniere ergeben.

3.3.4.1. Spenderalter

Das Alter des Nierenspenders zum Zeitpunkt seines Todes beträgt bei der Gruppe der überlebenden Patienten im Durchschnitt 30 Jahre, bei der Gruppe der Verstorbenen 34 Jahre. Diese beiden Werte unterscheiden sich mit $10\% < p < 20\%$ nicht signifikant.

3.3.4.2. Warme Ischämiezeit

Weder für die erste noch für die zweite Warme Ischämiezeit wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen gefunden.

3.3.4.3 Kalte Ischämiezeit

Die Kalte Ischämiezeit beträgt im Durchschnitt in der Gruppe der Überlebenden 29 Stunden, in der Gruppe der Verstorbenen 32 Stunden.
Der Unterschied ist nicht signifikant.

3.3.4.4. Krankheit, Schock bzw. Quetschung der Spenderniere

Ein möglicher Schock der Spenderniere durch massiven Blutdruckabfall des Spenders über einen längeren Zeitraum lag bei vieren der verstorbenen Patienten vor. Bei zwei dieser Patienten war nach der Transplantation keine Dialyse notwendig, ein Patient mußte nach der Transplantation für 27 Tage dialysiert werden, bevor sein Transplantat eine ausreichende Funktion aufnahm, über die Nierenfunktion des vierten Patienten liegen keine Angaben vor.
Bei zwei Patienten war eine mechanische Schädigung der Spendernierenarterien eingetreten. Es ergaben sich jedoch keine Komplikationen, die aus diesen Schädigungen abzuleiten wären.

3.3.4.5. Abstrich des Spenderureters

Während jeder Transplantation wird ein Abstrich vom Spenderureter entnommen.
Von insgesamt 25 Abstrichen, bei denen die mikrobiologischen Ergebnisse bekannt sind, waren 2 Abstriche infiziert.
Der erste Patient verstarb nach 6 Tagen an Herzstillstand infolge eines Medikamentenentzuges; über einen Wundinfekt

ist nichts bekannt.

Der zweite Patient verstarb nach 7 Monaten an rezidivierenden Pneumonien. Er hatte nach der Transplantation eine fisteelnde Lymphozele und eine infizierte Wunde. Vier Monate nach der Transplantation wurde die Transplantatentfernung wegen erneuter Sepsis und Verdacht auf Abszedierung durchgeföhrt.

3.3.5. Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Todesursachen

In der folgenden Tabelle haben wir für jeden Patienten die Ursache seines Todes und diejenigen Risikofaktoren zusammengestellt, die sich bei unseren oben aufgeführten Berechnungen als signifikant erwiesen.

Tab. 10: Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Todesursachen

Patient	Todesursache	Koronare Herzkrankheit	Zustand nach Herzinfarkt	Abdominaler Gefäßkalk	Diabetes mellitus	Adipositas	Alter größer als 50 Jahre	erhöhte Dringlichkeit	Blutgruppe B
GC	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0
KZ	Sepsis	0	0	0	0	0	+	0	0
KI	Sepsis	0	0	0	0	+	0	0	0
KW	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	+
MH	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	+
MD	Sepsis	0	0	0	0	0	0	+	0
TG	Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0
HA	Sepsis	+	+	+	0	0	+	+	0
SL	Sepsis	0	0	+	0	0	0	+	0
EK	Sepsis	+	0	+	0	0	+	+	0
LW	Sepsis	+	0	0	0	+	+	+	0
SC	Sepsis	+	0	0	+	0	0	+	+
LM	Sepsis	+	0		0	0	+	+	+
EF	Sepsis	+			0		+		0
WA	Cardiale Urs.	+	+	0	0	0	0	+	0
LG	Cardiale Urs.	0	0	+	0	0	0	0	+
AJ	Cardiale Urs.	+	0	0	+	0	+	0	0
HK	Cardiale Urs.	+	0	0	0	+	+	+	0
SA	Cardiale Urs.	+	0	0	0	0	0		0
PW	Cardiale Urs.	0	0	0	0	+	0		0
CS	Cerebr. Blutg.	0	0	0	0	0	+	0	0
EA	Cerebr. Blutg.	0	0	0	0	0	0	0	+
OM	Gastr. Blutg.	0	0	0	0	0	0	0	0
HF	Bronch.karz.	+	0	+	0	0	0		0
KG	Plasmozytom	+	0	+	0	+	+	+	+
BG	Ep. Anf./Sturz	0	0	0	0	0	0	0	0
MP	Kompl. NachOp.	0	0	0	0	0	0	+	0
HF	Herzstillstand	0	0	+	0	+	0	0	+
DH	Pankreatitis	0	0	+	0	0	+		+

Hier ist das Zusammentreffen von Todesursache und Risikofaktoren aufgeführt. Für jeden einzelnen Patienten ist in der zweiten Spalte die Todesursache aufgeführt, in den weiteren Spalten mit "+" das Vorhandensein einer entsprechenden Vorerkrankung und mit "0" das Fehlen der Vorerkrankung. Bei einem leeren Feld waren keine ausreichenden Angaben vorhanden.

Fünf von sechs Patienten, die an einer cardialen Komplikation verstarben, wiesen mindestens einen der Risikofaktoren "Koronare Herzkrankheit", "Zustand nach Herzinfarkt", "Abdominaler Gefäßkalk" und "Diabetes mellitus" auf. Damit ließe sich der Tod an einer cardialen Komplikation durch eine Vorschädigung des Herzens erklären, auf die die oben genannten Risikofaktoren hinweisen.

Die an Sepsis verstorbenen Patienten dagegen litten nur zur Hälfte unter mindestens einem dieser Risikofaktoren. Trotzdem kommt bei ihnen die Koronare Herzkrankheit noch immer signifikant häufiger vor als in der Gruppe der Überlebenden ($p < 0,01\%$). Auch Abdominaler Gefäßkalk und Diabetes mellitus sind bei den an Sepsis Verstorbenen mit $p < 2,5\%$ signifikant häufiger, während der Zustand nach Herzinfarkt bei an Sepsis Verstorbenen zwar noch häufiger als bei Überlebenden vorkommt, der Unterschied aber nicht mehr signifikant ist ($5\% < p < 10\%$). Somit spielen diese Risikofaktoren auch für die tödlich verlaufende Sepsis eine Rolle, haben jedoch keine so große Bedeutung wie bei cardial verursachten Todesfällen.

Die weiteren Todesursachen sind recht vielfältig:

Eine Patientin (C. S.) verstarb 14 Tage nach der Nierentransplantation an einer cerebralen Blutung. Als Ursache wurde ein Basilaris-Kopfaneurysma vermutet.

Der zweite Patient (E. A.) erlitt einen Monat nach der Transplantation eine cerebrale Massenblutung, ohne daß genauere Umstände bekannt sind.

Bei einem Patienten (O. M.) mußte schon vor der Nierentransplantation wegen einer Echinokokkose ein Teil der Leber entfernt werden. Schließlich bestand auch ein Vena-cava-Verschluß. Todesursache war eine gastrointestinale Blutung. Zwei Patienten verstarben an einem Malignom. Der erste Patient (H. F.) war Raucher und starb knapp zwei Jahre nach der Nierentransplantation an seinem Bronchialkarzinom. Zur Zeit der Transplantation war von einem Bronchialkarzinom noch nichts bekannt gewesen.

Bei dem zweiten Patienten (K. G.) war schon vor der Nierentransplantation der Verdacht auf ein Plasmozytom geäußert worden. Doch wurde keine entsprechende Diagnose gestellt und die Nierentransplantation durchgeführt. Nach der Transplantation wurde das Plasmozytom schließlich manifest. Nach septischen Komplikationen und gastrointestinaler Blutung verstarb der Patient ein Jahr später.

In einem anderen Fall (B. G.) lag eine chronische Abstoßung mit zunehmender Funktionseinschränkung der Transplantatnieren vor. Der Patient erlitt einen cerebralen Krampfanfall und infolge dessen einen Sturz, der stationäre Behandlung erforderlich machte. Eine bald auftretende urämische Perikarditis führte schließlich zum Tod. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, daß die neurotoxische Wirkung des Ciclosporin auch epileptische Anfälle provozieren kann. (110)

Etwa drei Monate nach der Nierentransplantation wurde bei einem weiteren Patienten (M. P.) wegen einer Lymphozele

eine Operation durchgeführt. Nach der Operation erlitt er einen Herz-Kreislauf-Stillstand. Trotz Reanimation verstarb der Patient kurze Zeit später.

Obwohl langjähriger Valoron-, Fortral- und Valium-Abusus bekannt war, wurde bei einem Patienten (H. F.) seine dritte Nierentransplantation durchgeführt. Nach wenigen Tagen traten zunehmende Erregung, Tremor und Halluzinationen auf. Da die notwendige Dialyse anders unmöglich war, wurde der Patient mit stark sedierenden Medikamenten behandelt; zwei Stunden später trat mit Bradykardie und schließlich Asystolie der Tod ein.

Eine Patientin (D. H.) verstarb drei Jahre nach ihrer Nierentransplantation an einer Pankreatitis. Schon vor der Transplantation war eine chronische Pankreatitis bekannt gewesen, doch kann man sie nicht als alleinige Todesursache ansehen, da letztlich mehrere Komplikationen zum Tod führten.

3.4. Beobachtungen nach der Transplantation bei den verstorbenen Patienten

3.4.1. Patientenüberlebenszeit

In den Jahren 1982 - 1985 verstarben nach 560 Nierentransplantationen 29 der Patienten im Verlauf der Transplantation, das sind 5,2 %. Vergleicht man für diese vier Jahre die Letalität in vergleichbaren Zeitabschnitten nach der Transplantation, so hat sich die Letalität nach Nierentransplantation zwischen 1982 und 1985 nicht wesentlich geändert.

Folgende Tabelle zeigt die Überlebenszeit der verstorbenen Patienten nach der Transplantation. Man erkennt deutlich, daß die Überwiegende Zahl der Patienten im ersten Jahr nach der Transplantation verstorben ist, und zwar nimmt die relativ hohe Zahl der Todesfälle kurz nach der Transplantation mit zunehmendem Zeitabstand von der Transplantation kontinuierlich ab.



Abb. 3: Überlebenszeit der verstorbenen Patienten nach der Transplantation

Das Histogramm zeigt, in welchem Zeitraum nach der Nierentransplantation die Patienten verstorben sind. Die Höhe der Säule gibt die Zahl der verstorbenen Patienten an, die Abszisse den Zeitraum nach der Transplantation in Monaten.

Die nächste Tabelle zeigt die Todesursachen in Abhängigkeit von der Überlebenszeit der Patienten. Die tödlich verlaufende Sepsis trat vor allem im ersten Jahr nach der Transplantation auf. Cardiale Komplikationen dagegen kamen über einen längeren Zeitraum hinweg vor. Cerebrale Blutung und Herzstillstand als Folge eines Medikamentenentzuges führten bald nach der Operation zum Tod, während gastrointestinale Blutung, Malignome, Epileptischer Anfall und Pankreatitis erst später als tödliche Komplikation auftraten.

Tab. 11: Todesursachen in Abhängigkeit von der Überlebenszeit der verstorbenen Patienten

	Überlebenszeit der Patienten in Monaten									
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24	25-27	28-30
Sepsis	4	5	2	2			1			
Cardiale Ursachen	3	1			1					
Cerebrale Blutung	2									
Gastrointestinale Blutg.		1								
Bronchialkarzinom								1		
Plasmozytom				1						
Epileptischer Anf./Sturz					1					
Komplikationen Nachop.	1									
Herzstillstand	1									
Pankreatitis										1

Diese Tabelle soll zeigen, ob die verschiedenen Todesursachen in bestimmten zeitlichen Abständen von der Nierentransplantation auftreten. Die Zahlen in den Spalten geben die Häufigkeit der entsprechenden Todesursachen in dem die Spalte überschreibenden Zeitraum nach der Transplantation an.

3.4.2. Nierenfunktion

Von den 29 Patienten nahmen bei 6 Patienten die Transplantatnieren ihre Funktion sofort auf, bei 15 Patienten erst verzögert. Bei 5 Patienten nahm die Transplantatniere ihre Funktion überhaupt nicht auf, doch verstarben diese Patienten so kurz nach der Transplantation, daß die Niere möglicherweise ausreichend funktionsfähig geworden wäre, wenn die Patienten lange genug überlebt hätten.

Geht man von dieser letzten Überlegung aus, beträgt die Rate der Akuten Tubulären Nekrose bei den Verstorbenen 77%. Bei drei Patienten liegen keine genauen Angaben über die Nierenfunktion vor.

Zwischen dem Auftreten einer Akuten Tubulären Nekrose und der Dauer der Ischämiezeiten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Trägt man die Dauer der benötigten postoperativen Dialyse gegen die Dauer der Kalten Ischämiezeit in einem Diagramm auf, zeigt sich dagegen ein signifikanter Zusammenhang mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 5\%$.

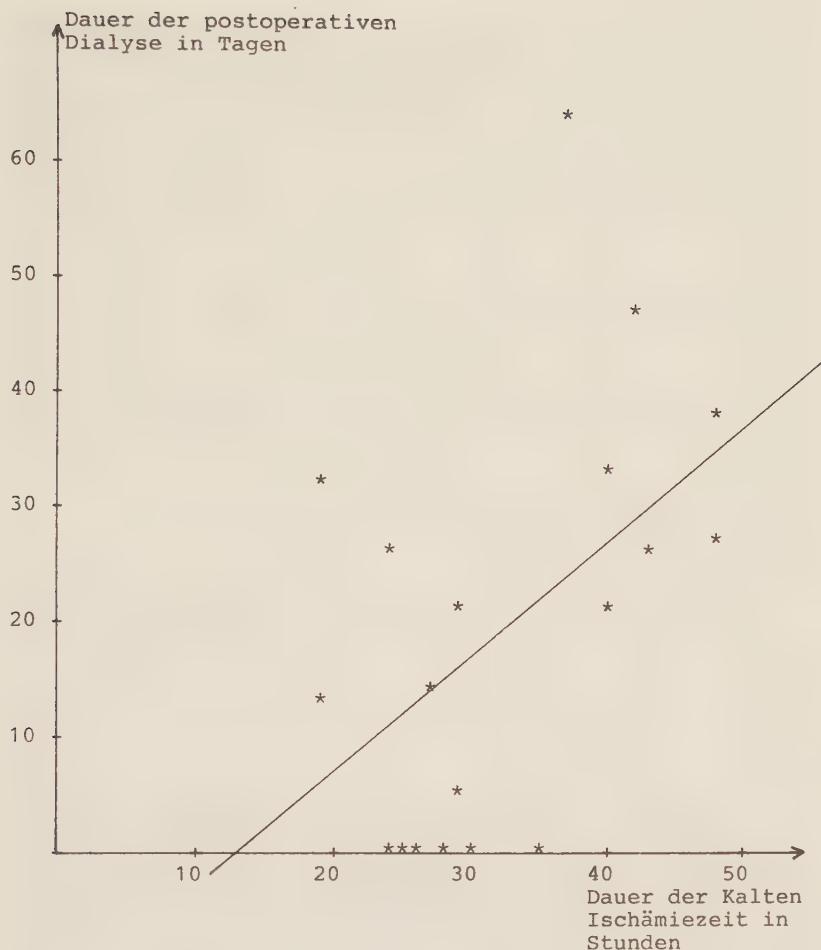


Abb. 4: Dauer der benötigten postoperativen Dialyse in
Abhängigkeit von der Kalten Ischämiezeit

Die Abbildung zeigt die Dauer der postoperativ benötigten Dialyse in Tagen (Ordinate) in Abhängigkeit von der Dauer der Kalten Ischämiezeit in Stunden (Abszisse).

Der Korrelationskoeffizient $r=0,50$ unterscheidet sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 5\%$ von Null.

3.4.3. Abstoßungsbehandlungen

Trägt man in einem Diagramm die Zahl der Abstoßungsbehandlungen bei den verstorbenen Patienten gegen den Prozentsatz der präformierten Antikörper auf, so zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang mit $p < 1\%$: Mit steigender Menge der präformierten Antikörper nimmt die Zahl der Abstoßungsbehandlungen zu.

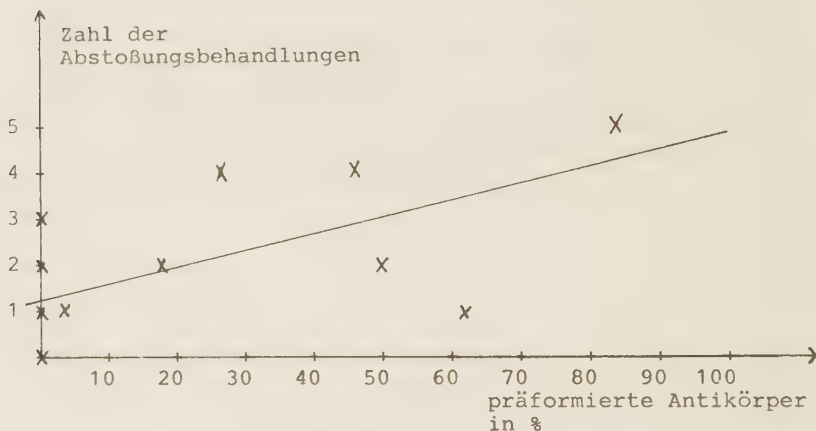


Abb. 5: Zahl der Abstoßungsbehandlungen in Abhängigkeit vom Prozentsatz der präformierten Antikörper

Die Abbildung zeigt die Zahl der Abstoßungsbehandlungen (Ordinaten) in Abhängigkeit von der Menge der präformierten Antikörper (Abszisse). Je höher der Prozentsatz präformierter Antikörper ist, desto häufiger wird eine Abstoßungsbehandlung notwendig. (Der Korrelationskoeffizient $r=0,58$ unterscheidet sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 1\%$ von Null.)

Zwischen der Zahl der Abstoßungsbehandlungen und der Zahl der HLA-Inkompatibilitäten zeigte sich kein Zusammenhang.

3.4.4. Komplikationen nach der Transplantation

Relativ häufig war mit 47% eine Ciclosporin-Intoxikation der Niere bei den verstorbenen Patienten. Als Kriterium für eine Ciclosporin-Intoxikation galt der histologische Befund.

Bei 15% der Patienten infizierte sich die Operationswunde und bei 36% wurde eine Reoperation nötig. Anlässe für eine Reoperation waren Abszeß bzw. atypische Lymphozele, Hämatom, Ureternekrose, eine inkarzerierte Hernie nach Entfernung eines Tenckhoff-Katheters, Transplantatruptur, Arrosionsblutung der A. iliaca sowie eine Perforation des Meckelschen Divertikels zwei Wochen nach der Nierentransplantation.

Bluttransfusionen erhielten 71% der Patienten.

Bakterielle Harnwegsinfekte traten bei 24% der Patienten auf, virale Infekte (Hepatitis B, Herpes simplex, CMV, EBV) bei 36%.

33% der Patienten entwickelten eine Pneumonie.

Eine behandlungsbedürftige Hypertonie hatten 63% der Patienten, vor der Transplantation waren es 86% gewesen.

Tab. 12: Komplikationen nach der Nierentransplantation

Ciclosporin-Intoxikation	47% (9 von 19 Patienten)
Wundinfektion	15% (4 " 26 ")
Reoperation	36% (10 " 28 ")
Bluttransfusionen	71% (17 " 24 ")
Bakterielle Harnwegsinfekte	24% (6 " 25 ")
Virale Infekte	36% (9 " 25 ")
Pneumonie	33% (8 " 24 ")
Hypertonie	63% (17 " 27 ")
Ulcusblutung	13% (3 " 24 ")
Lymphozele	23% (6 " 26 ")
Hämatom	12% (3 " 26 ")
Nierenarterienstenose	12% (3 " 25 ")
Transplantatentfernung	12% (3 " 26 ")

Die Tabelle zeigt die prozentuale Häufigkeit der unterschiedlichen Komplikationen, die bei den verstorbenen Patienten nach der Nierentransplantation auftraten.

3.4.5. Verlegung der Patienten

Die Patienten sind durchschnittlich nach 40 Tagen in andere Häuser verlegt oder nach Hause entlassen worden.

7 Patienten allerdings verstarben nach der Transplantation, ohne das Klinikum Großhadern wieder verlassen zu haben. 17 der 29 Patienten verstarben im Klinikum Großhadern, 11 Patienten verstarben außerhalb, über einen Patienten liegen keine Angaben dazu vor.

4. Diskussion

4.1. Ciclosporin - Einführung

Mit der Entdeckung von Ciclosporin begann ein neuer Abschnitt für die Transplantationsmedizin. Die Ergebnisse der Nierentransplantation wurden durch dieses Medikament deutlich verbessert. (27)

So wurde die 1-Jahres-Transplantatüberlebensrate im Durchschnitt um etwa 20% auf jetzt 80% erhöht. (56) Auch zeigten Vergleichsstudien, daß unter einer Behandlung mit Ciclosporin weniger Todesfälle auftreten als unter der Behandlung mit Azathioprin. (32) Besonders bei immunologischen Risikopatienten wurden mit Ciclosporin verbesserte Ergebnisse erzielt. (37, 45, 49, 102) Von Zweittransplantationen werden doppelt so gute Erfolge berichtet wie unter der Therapie mit Azathioprin und Steroiden (91), und auch bei älteren Patienten verbessert Ciclosporin die Transplantat- und Patientenüberlebensrate. (78) Für die Nierentransplantation bei Kindern ist die Einführung von Ciclosporin ein großer Fortschritt, denn nach der Nierentransplantation zeigen Kinder unter der Behandlung mit Ciclosporin wieder ein normales oder sogar aufholendes Wachstum. (52)

Bei anderen immunologischen Erkrankungen, die einer immunsuppressiven Therapie bedürfen, kann Ciclosporin ebenfalls eingesetzt werden. (7)

Ciclosporin ist ein zyklisches Peptid aus 11 Aminosäuren und wurde 1970 als Stoffwechselprodukt des Pilzes *Trichoderma polysporum* entdeckt.

Es unterscheidet sich von allen anderen bekannten Immunsuppressiva in seinem Wirkungsmechanismus. Es besitzt nämlich keine allgemein zytostatische oder zytoreduktive Aktivität, sondern wirkt vorwiegend selektiv auf Lymphozyten. Dabei beeinflusst es die T-Lymphozyten, indem es die Produktion und Sekretion des Helferzellfaktors Interleukin 2 und anderer Lymphokine hemmt. (107, 110)

Ciclosporin ist sehr lipophil und in drei galenischen Aufbereitungen sowohl für die orale als auch für die intravenöse und intramuskuläre Anwendung verfügbar. (107) Die intestinale Absorption beträgt 20% bis 50% und ist ausgesprochen variabel. Bei Patienten mit Urämie, gestörter Darmfunktion oder verminderter Gallesekretion kann sie wesentlich vermindert sein und damit eine Gefährdung des Nierentransplantats bewirken. Auch die Nahrungsaufnahme bestimmt die Absorptionsrate.

In der Leber wird Ciclosporin in verschiedene Metabolite umgewandelt. 90% des Medikamentes werden über die Leber ausgeschieden. Diese Abbauvorgänge sind ebenso variabel wie die intestinale Absorption; bei schweren Leberfunktionsstörungen geraten die Ciclosporin-Blutspiegel schnell in toxische Bereiche. Andere Medikamente können die Metabolisierungsvorgänge und damit die Ciclosporin-Blutspiegel

ebenfalls verändern.

Daher ist man dazu übergegangen, sich bei der Ciclosporin-Dosierung an den gemessenen Blutspiegeln zu orientieren. In der letzten Zeit wird der Ciclosporin-Spiegel meistens im hämolisierten Vollblut gemessen, da sich die Verteilung von Ciclosporin zwischen Plasma und Erythrozyt je nach Temperatur ändert. Man versucht, in den ersten vier Wochen nach der Nierentransplantation einen Ciclosporin-Spiegel von etwa 400 - 800 ng/ml zu erhalten, danach werden diese Werte etwas niedriger angesetzt. (110)

Die wichtigste Nebenwirkung von Ciclosporin ist wohl die Nephrotoxizität. Sie erschwert die Behandlung nach der Nierentransplantation insofern, als sich eine Abstoßungskrise oder ein akutes Nierenversagen nicht ohne weiteres von einer Ciclosporin-Intoxikation der Niere abgrenzen lassen. Auch könnte diese Nephrotoxizität der Grund dafür sein, daß die Ergebnisse bei Patienten mit primär nicht funktionierenden Nieren unter der Ciclosporin-Behandlung häufig schlechter sind. (12, 56) So sind auch die Kreatininwerte bei mit Ciclosporin behandelten Patienten in der Regel höher als bei Patienten mit konventioneller Therapie. Glücklicherweise kommt es dabei aber nicht zu einer fortschreitenden Niereninsuffizienz, sondern die Nierenfunktion stabilisiert sich nach etwa einem Jahr. (98)

Weitere relativ häufige Nebenwirkungen des Ciclosporins sind Hypertonie, Leberfunktionsstörungen, Infekte, Hypertrichose, feinschlägiger Tremor, Gingivahyperplasie und unspezifische Magen-Darm-Effekte. (28)

4.2. Patientenüberlebensraten nach Nierentransplantation und Behandlung mit Ciclosporin

Anfang der achtziger Jahre wurden erste Vergleichsstudien erarbeitet, die die Behandlung nach Nierentransplantation mit Azathioprin und Steroiden und die Behandlung mit Ciclosporin verglichen.

Die Europäische Multicenter-Studie (22) berichtete von 1-Jahres-Patientenüberlebensraten von 94% und die Kanadische Multicenter-Studie (97) von 90% nach der Behandlung mit Ciclosporin. Damit lagen die Ergebnisse über den Patientenüberlebensraten nach der Behandlung mit Azathioprin und Steroiden. Nach drei Jahren betrug die Patientenüberlebensrate in der Kanadischen Multicenter-Studie 90% bei Ciclosporin-Behandlung gegenüber 82% bei Azathioprin-Behandlung. (98)

Starzl (91) berichtete aus dem Jahr 1981 eine 1-Jahres-Patientenüberlebensrate von 97% bei Behandlung mit Ciclosporin und eine 2-Jahres-Patientenüberlebensrate von 96%, Merion (65) berichtete eine 4-Jahres-Patientenüberlebensrate von 86% bei von 1979 - 1982 durchgeführten Nierentransplantationen. Rosenthal (79) berichtete bei Zweittransplantationen gar eine 1-Jahres-Patientenüberlebensrate

von 100%. Kahan (45) fand bei Ciclosporin-behandelten Patienten eine Mortalität von 4% im ersten postoperativen Jahr.

Am Transplantationszentrum München betrug die Letalität (d. h. Tod infolge der Nierentransplantation) ein Jahr nach der Transplantation 4%, zwei Jahre danach 6% und nach drei Jahren 7%. Diese Ergebnisse entsprechen in etwa denen der oben aufgeführten Studien.

Die folgende Tabelle zeigt noch einmal einen Überblick über die verschiedenen Ergebnisse.

Tab. 13: Patientenüberlebensraten nach Nierentransplantation und Behandlung mit Ciclosporin

	Beobachtungszeitraum nach der Transplantation			
	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre
Europäische Multicenter-Studie (22)	94%			n=117
Kanadische Multicenter-Studie (97)	90%			n=103
Kanadische Multicenter-Studie (98)			90%	n=142
Starzl (91) 1981	97%	96%		n= 70
Starzl (91) 1982	91%			n=118
Merion (65)				86% n= 79
Rosenthal (79) Zweittransplantate	100%			n= 42
Kahan (45)	96%			
München 1982 - 1985	96%			n=402
		94%		n=251
			93%	n=123

Die Tabelle zeigt die Patientenüberlebensraten nach einer Nierentransplantation, die von verschiedenen Autoren gefunden wurden. Die Länge des Beobachtungszeitraumes ist über den Spalten angegeben, "n" ist die Anzahl der untersuchten Patienten.

Hutchinson (36) verglich zwischen 1970 und 1980 die Patientenüberlebensraten bei der Behandlung einer Niereninsuffizienz durch Nierentransplantation bzw. Dialyse. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Dialyse betrug nur 43%, nach Nierentransplantation dagegen aber 77%. Die Dialysepatienten hatten allerdings bei Beginn ihrer Behandlung wegen ihres Gesundheitszustandes eine schlechtere Prognose. Wurden die beiden Gruppen bezüglich ihrer Risikofaktoren kontrolliert, ergaben sich annähernd gleiche 5-Jahres-Überlebensraten, nämlich für die Behandlung mit Dialyse 80% und für die Behandlung mit der Nierentransplantation 79%.

4.3. Todesursachen

4.3.1. Sepsis und cardiale Ursachen

In der Literatur sind als führende Todesursachen nach Nierentransplantation Sepsis und cardial bedingte Komplikationen angegeben.

Najarian (67) nennt als führende Todesursache die Infektionen, zweithäufigste Todesursachen sind cardiovaskuläre Komplikationen.

Bei einer Untersuchung von über 4000 Patienten fand man als Todesursache in 40% der Fälle eine Sepsis. (99)

Kjellstrand (51) berichtete von Infektionen als Todesursache in 75%, vom Myokardinfarkt in 5%.

In Skandinavien sind cardiovaskuläre Komplikationen mit 44% die häufigste Todesursache, Infektionen die zweithäufigste. (42)

Larsson (59) verglich die Todesursachen nach Nierentransplantation zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern. Führend waren cardiovaskuläre Komplikationen mit 44% bei Diabetikern und 54% bei Nicht-Diabetikern, gefolgt von den Infektionen mit 56% bei Diabetikern und 25% bei Nicht-Diabetikern.

Baquero (3) berichtete von Patienten über 50 Jahren, daß die Ursache in 50% der Todesfälle eine Sepsis war, in 18% der Todesfälle waren es cerebrovaskuläre Komplikationen. Ein Myokardinfarkt war für 14% der Todesfälle verantwortlich.

Jordan untersuchte ebenfalls Patienten, die älter als 50 Jahre waren. Er fand als Todesursache in 33% einen Myokardinfarkt, in 25% eine Sepsis und in jeweils 8% Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Lungenembolie und Pneumonie. (43) Bei Merion war eine Infektion bei 8 von 10 Verstorbenen die Todesursache. (65)

Wir stellten bei unserer Untersuchung als Todesursache in 48% der Fälle eine Sepsis und in 21% eine cardiale Ursache fest. Da die Fallzahlen in allen Untersuchungen nicht sehr groß sind, lassen sich die erheblichen Schwankungen zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungen zwanglos dadurch erklären. Damit stimmen unsere Ergebnisse im großen und ganzen mit denen anderer Untersucher darin überein, daß Sepsis und cardiale Ursachen den überwiegenden Anteil der Todesursachen ausmachen.

Tab. 14: Häufigkeit der Todesursachen Sepsis und Cardiale Komplikationen

	Sepsis	cardiale Ursachen
<u>Konventionelle Immunsuppression</u>		
12th report of the human renal transplant registry (99)	40%	
Kjellstrand (51)	75%	5%
Skandinavien (42)		44%
Larsson (59); Nicht-Diabetiker	25%	54%
Diabetiker	56%	44%
Baquero (3);	50%	14%
Pat. älter als 50 Jahre		
Jordan (43);	25%	50%
Pat. älter als 50 Jahre		
<u>Immunsuppression mit Ciclosporin</u>		
Merion (65)	80%	
Transplantationszentrum München	48%	21%

Die Tabelle zeigt zusammenfassend die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen, die zeigen, wie hoch der Anteil der Sepsis bzw. cardialer Komplikationen an den Todesursachen ist.

4.3.2. Gastrointestinale Blutung

Eine gastrointestinale Blutung kam bei 13% der verstorbenen Patienten vor. Bei einem Patienten führte sie zum Tod, das sind 3% aller Todesfälle und weniger als 0,2% aller Nierentransplantationen.

Sarosdy (83) beschrieb die gastrointestinale Blutung als eine sehr viel häufigere Komplikation. In der Literatur sei ihre Inzidenz mit mindestens 11% und ihre Letalität mit mindestens 29% angegeben. In seiner eigenen Studie fand er eine Inzidenz von 6% und eine Letalität von 8%. Er erklärte dieses verbesserte Ergebnis mit der besonderen Aufmerksamkeit, die den gastrointestinalen Komplikationen gezollt wurde.

Eigler (21) berichtete von gastrointestinalen Komplikationen bei 40% der Todesursachen.

Es ist auffallend, daß in unserer Untersuchung die gastrointestinalen Komplikationen sehr viel seltener auftraten. Da die immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden als Auslöser für gastrointestinale Komplikationen nach der

Transplantation angesehen wird (23), verringert möglicherweise die Behandlung mit Ciclosporin die Häufigkeit gastrointestinaler Komplikationen, weil dabei geringere Steroiddosen erforderlich sind als bei der Behandlung mit Azathioprin, die bei den oben genannten Studien durchgeführt worden war. Außerdem sind in München die gastro-intestinalen Komplikationen zurückgegangen, seitdem bei der Abstoßungstherapie die intravenöse Gesamtdosis an Methylprednisolon auf 3 g beschränkt wurde. (13) Zusätzlich werden regelmäßig Antazida und Cimetidin gegeben. Es gibt Hinweise, daß auch die Form der Steroidapplikation - oral oder intravenös - eine Rolle bei der Entstehung von gastro-intestinalen Komplikationen spielt. (11)

4.3.3. Malignome

Auch Malignome sind immer wieder Ursache für Todesfälle nach einer Nierentransplantation. In der Literatur schwanken die Angaben über neu aufgetretene Tumoren zwischen 1,3% und 23%. (8)

Blohmé (6) untersuchte zwischen 1965 und 1981 934 Patienten. 3,4% von ihnen entwickelten ein Malignom, wobei Karzinome der Lippen, der Vulva und des Anus sowie maligne Lymphome überrepräsentiert waren. Andere Malignome traten gegenüber der Normalbevölkerung nicht häufiger auf.

Sheil (86) berichtete aus Australien, daß die Inzidenz der Hautkarzinome bei Patienten vor dem Beginn der Dialyse 0,6%, während der Behandlung mit Dialyse 2% und nach der Nierentransplantation 12% beträgt. Für die restlichen Malignome betragen die entsprechenden Werte 2%, 1% und 4%. Durchschnittlich dauerte es 4,5 Jahre bis zur Entwicklung dieser Malignome. Ein besonders hohes Risiko ergab sich dabei nach der Nierentransplantation für Non-Hodgkin-Lymphome und Leukämie.

Brünisholz (8) untersuchte 187 Patienten, von denen 10% maligne Tumoren entwickelten und 3,6% daran verstarben. Gegenüber der Normalbevölkerung war das Tumorrisiko zwanzigfach erhöht. Auch er konnte Hauttumoren und maligne Lymphome am häufigsten finden.

Zwischen 1963 und 1976 wurden 19631 Patienten nach Nierentransplantation untersucht, bei denen 290 Malignome auftraten. 81 Patienten sind an ihrem Malignom gestorben, das sind 0,4% aller untersuchten Patienten. (1)

In Australien verstarben an einem Tumor 1,3% der nieren-transplantierten Patienten, in Colorado 1%. (73)

In unserer Untersuchung starb nach 560 Nierentransplantationen ein Patient an einem Tumor - ein Bronchialkarzinom - der sich nach der Nierentransplantation entwickelte. Das entspricht weniger als 0,2% der Nierentransplantationen und ist somit erheblich geringer als die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien. Dies hängt sicher damit zusammen, daß unser Beobachtungszeitraum mit

höchstens 3,25 Jahren viel zu kurz ist, um auftretende Malignome sicher zu erfassen.

Möglich wäre auch, daß die Immunsuppression mit Ciclosporin, das ja einen anderen Wirkungsmechanismus besitzt als alle anderen bekannten Immunsuppressiva, eine andere Auswirkung auf die Malignomentstehung hat als die konventionelle Immunsuppression.

Außerdem scheint nicht nur die Tatsache der Immunsuppression eine Rolle bei der Entwicklung von Tumoren zu spielen, sondern auch ihre Dauer und Intensität: Bei Empfängern von Lebendspendernieren, die keine so massive Immunsuppression benötigen, ist die Tumorzinzidenz geringer als bei Empfängern von Leichennieren. (86)

Vorläufig bleibt allerdings die Frage unbeantwortet, ob eine Immunsuppression mit Ciclosporin auf lange Sicht ein anderes Tumorrisiko bezüglich Auftreten und Verteilung der Malignome beinhaltet als die konventionelle Immunsuppression.

4.3.4. Cerebrale Blutung

Zwei Patienten des Transplantationszentrums München verstarben an einer cerebralen Blutung. Bei einem Patienten wurde ein Basilaris-Kopfaneurysma vermutet, bei dem zweiten Patienten ist die Blutungsquelle nicht bekannt.

Baquero (3) berichtet bei Patienten über 50 Jahren von cerebrovaskulären Komplikationen in 18% der Todesfälle. Bei unseren über 50-jährigen Patienten war bei den Todesfällen in 9% eine cerebrale Blutung die Ursache. Insgesamt waren bei 0,4% aller Nierentransplantationen tödliche cerebrale Blutungen eingetreten.

4.3.5. Lungenembolie

In der Literatur wird von 9% Thromboembolien im ersten Jahr nach der Transplantation berichtet, von 125 Patienten sei einer an einer Lungenembolie verstorben. (2)

Vanrenterghem (106) berichtet von einem Todesfall durch Lungenembolie nach 90 Nierentransplantationen. Er vermutet, daß Ciclosporin einen Effekt auf das Blutgerinnungssystem ausübt, der schließlich zu thromboembolischen Komplikationen führt.

Von der tiefen Beinvenenthrombose wird berichtet, daß sie innerhalb von 3 Wochen nach der Nierentransplantation bei 24% der Patienten auftrat. (5) Sowohl bei der tiefen Venenthrombose als auch bei der Thromboembolie wird als Risikofaktor Diabetes mellitus angegeben. (2, 5)

In unserer Untersuchung trat bei 560 Nierentransplantationen keine tödliche Lungenembolie auf.

4.3.6. Leberkoma

Zwischen 1976 und 1978 war am Transplantationszentrum München noch das Leberkoma die führende Todesursache nach Nierentransplantation. (57) Inzwischen hat es an Bedeutung verloren; zwischen 1982 und 1985 verstarb kein Patient nach einer Nierentransplantation in einem Leberkoma.

Dies läßt sich mit der zunehmenden Erfahrung in der Transplantationsmedizin erklären, möglicherweise auch mit der nur noch seltenen Gabe von Azathioprin, das - besonders in Kombination mit Allopurinol - zu schweren myelo- und hepatotoxischen Erscheinungen führen kann. (29)

4.4. Immunsuppression

4.4.1. Ciclosporin

Bei den ersten Untersuchungen von Ciclosporin fiel auf, daß bei Behandlung mit Ciclosporin nur halb so viele Infektionen vorkamen wie bei der Behandlung mit Azathioprin. (66) Andere Untersuchungen fanden keinen Unterschied in der Inzidenz von Infektionen bei Behandlung mit Ciclosporin bzw. Azathioprin. (22, 98)

Außerdem zeigte sich, daß die Höhe des Ciclosporin-Spiegels einen Einfluß auf die Häufigkeit von Infektionen hat. So haben Patienten, die über längere Zeit wesentlich erhöhte Ciclosporin-Spiegel aufweisen, ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko. (38, 110)

Wonigeit (110) nennt mehrfache Ciclosporin-Blutspiegel über 1500 ng/ml als Auslöser von schweren Allgemeininfektionen. Bei den von uns untersuchten 29 verstorbenen Patienten traten so hohe Werte viermal auf, dreimal davon bei Patienten, die an einer Sepsis verstarben.

Die durchschnittlichen Werte der Ciclosporin-Spiegel unterschieden sich jedoch nicht, ob die Patienten nun an einer Sepsis verstarben oder an einer anderen Krankheit. Auch die durchschnittlich verabreichte Ciclosporin-Gesamtmenge war in diesen beiden Gruppen nicht verschieden.

Daß jede Form der Immunsuppression die Gefahr einer schweren Infektion in sich birgt, steht außer Zweifel.

In unserer Untersuchung zeugt die Sepsis als Ursache von fast 50% aller Todesfälle davon.

Doch unterscheidet sich die immunsuppressive Behandlung der 14 an Sepsis verstorbenen Patienten nicht wesentlich von der Behandlung der aus anderen Gründen verstorbenen Patienten.

Es bleibt also die Frage unbeantwortet, warum gerade diese Patienten an einer Sepsis verstarben.

4.4.2. Steroide

Die Patientenüberlebensraten verbesserten sich in den letzten Jahren unter anderem, weil die Steroiddosen reduziert wurden. (18, 43) Dadurch konnten durch Steroide bedingte Komplikationen wie Infekte, Hypertonie, Diabetes mellitus, cushingoides Erscheinungsbild, Osteoporose, Katarakt und peptische Ulcera verringert werden. Dabei galt als geringe Dosierung schon eine Dosierung von 0,5 mg Prednison pro kg KG täglich. (43)

Unsere Patienten erhielten mit etwa 8 mg Methylprednisolon zusätzlich zum Ciclosporin eine noch geringere Dosierung an Steroiden. Außerdem wurde die Gesamtmenge der bei Abstoßungskrisen verabreichten intravenösen Methylprednisolonabgabe auf 3 g beschränkt. (13) Damit dürften die durch

Steroide hervorgerufenen Komplikationen nur noch selten auftreten. Darauf weist auch die bei uns im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur geringe Rate von gastrointestinalen Komplikationen hin.

Um den Einfluß der Methylprednisolonstoßtherapie auf die Entstehung einer Sepsis zu untersuchen, verglichen wir Patienten, die an einer Sepsis verstarben, mit Patienten, die an einer anderen Krankheit verstarben. Dabei zeigte sich, daß die beiden Gruppen bezüglich der bei Abstoßungstherapien verabreichten Gesamtdosis an Methylprednisolon ähnlich sind. Patienten, die an einer Sepsis verstarben, hatten im Durchschnitt sogar geringere Gesamtdosen an Methylprednisolon erhalten als Patienten, die an einer anderen Krankheit verstarben.

Die Tatsache, daß einige Patienten eine tödliche Sepsis entwickelten und andere nicht, läßt sich daher nicht durch eine unterschiedliche Methylprednisolontherapie erklären.

4.4.3. Azathioprin

Vor der Einführung von Ciclosporin war Azathioprin in Kombination mit Steroiden die gängigste Form der Immunsuppression nach Transplantationen.

Im Transplantationszentrum München wird es noch angewandt, wenn Kontraindikationen für Ciclosporin vorliegen (schwerste Nebenwirkungen, rezidivierende Abstoßungskrisen). (13) Auch bei immunologischen Risikopatienten, die einer besonders wirksamen Immunsuppression bedürfen, wird es zusätzlich zu Ciclosporin und Steroiden verabreicht.

In München erhielten 46% der an Sepsis verstorbenen Patienten zusätzlich zu Ciclosporin und Steroiden Azathioprin; von den Patienten, die an einer anderen Krankheit verstarben, erhielten nur 23% Azathioprin.

Dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant. Das Auftreten einer tödlichen Sepsis läßt sich daher nicht mit einer überdurchschnittlich häufigen Gabe von Azathioprin erklären.

4.4.4. Antilymphozyten- und Antithymozytenglobulin

Antilymphozyten- und Antithymozytenglobuline wurden in München zur Abstoßungsbehandlung bei einer zweiten Abstoßungskrise in Kombination mit Methylprednisolon eingesetzt. Die Gefahr bei einer solchen Behandlung besteht in möglichen Leukopenien und Thrombopenien. (13)

Wir verglichen die Anwendung von Antilymphozyten- und Antithymozytenglobulin bei Patienten, die an einer Sepsis verstarben, und bei Patienten, die aus einem anderen Grund verstarben. Dabei fanden wir keinen Unterschied in der

Häufigkeit dieser Behandlung.

Damit ist es wohl nicht die vermehrte Anwendung von Antilymphozyten- oder Antithymozytenglobulin, die die Entstehung einer tödlich verlaufenden Sepsis bewirkt.

4.5. Präoperative Risikofaktoren

Risikofaktoren, die sich auf das Transplantat- bzw. Patientenüberleben nach einer Nierentransplantation auswirken, sind schon vielfach untersucht worden. Häufig genannte Risikofaktoren, die vor allem Einfluß auf das Transplantatüberleben haben, sind HLA-Kompatibilitäten, präformierte Antikörper, präoperative Bluttransfusionen, Anzahl vorheriger Transplantationen, höheres Empfängeralter und Diabetes mellitus. (17, 54, 71, 105) Es wurde auch schon versucht, mit Hilfe von immunologischen Testen die Transplantatnierenfunktion vorherzusagen, allerdings ohne Erfolg. (82)

Ebenso gibt es Untersuchungen, die sich mit dem Einfluß der verschiedenen Risikofaktoren auf das Überleben der Patienten nach der Nierentransplantation auseinandergesetzt haben. Als Risikofaktoren fanden sie häufig ein höheres Alter des Empfängers, Diabetes mellitus, wiederholte Transplantationen und Herzerkrankungen. (30, 35, 48, 67, 88, 89, 98, 101, 111)

4.5.1. Koronare Herzkrankheit, Zustand nach Herzinfarkt, Abdominaler Gefäßkalk

Obwohl cardiale Komplikationen zu den zwei häufigsten Todesursachen nach Nierentransplantation gehören, ist die Auswirkung von Herzerkrankungen, die schon vor der Transplantation bestanden, auf die Patientenüberlebensrate relativ selten untersucht worden. Teilweise werden in der Literatur schwere Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz und Koronare Herzkrankheit als Risikofaktoren genannt (48, 101), andere Untersuchungen dagegen stellen fest, daß z. B. ein abgelaufener Myokardinfarkt keine Kontraindikation zur Nierentransplantation sei (67).

Wir fanden in unserer Untersuchung die Koronare Herzerkrankung als hochsignifikanten Risikofaktor für das Überleben der Patienten. Auch der Zustand nach Herzinfarkt stellte sich als Risikofaktor heraus. Jede der beiden Erkrankungen erhöhte das Risiko für einen Patienten, nach der Transplantation zu sterben, auf das sechsfache des normalen Durchschnitts, nämlich auf fast 30%.

Ähnlich verhielt es sich mit dem röntgenologisch festgestellten Gefäßkalk im Abdomen. Er spielt nicht nur eine Rolle für chirurgische Komplikationen, sondern ist auch als Ausdruck einer allgemeinen Arteriosklerose zu verstehen. Dementsprechend fanden wir ihn ebenso wie die Koronare Herzkrankheit als hochsignifikanten Risikofaktor. Bemerkenswert ist, daß fast alle Patienten, die an einer cardialen Komplikation verstarben, mindestens eine dieser drei Vorerkrankungen aufweisen.

Bei den an Sepsis verstorbenen Patienten trifft dies aber nur bei der Hälfte der Fälle zu. Trotzdem findet man diese

drei Risikofaktoren auch bei an Sepsis verstorbenen Patienten immer noch signifikant häufiger als bei den Überlebenden. Koronare Herzkrankheit, Zustand nach Herzinfarkt und abdominaler Gefäßkalk sind also nicht nur Risikofaktoren in dem Sinne, daß der Patient schließlich an seiner Herzerkrankung stirbt. Sie bergen auch das Risiko einer tödlich verlaufenden Sepsis in sich; möglicherweise, indem sie die Überlebenschancen eines Patienten mit schon eingetretener Sepsis durch cardiale Dekompensation verringern.

4.5.2. Diabetes mellitus

In unserer Untersuchung fanden wir den insulinpflichtigen Diabetes mellitus ebenfalls als einen Risikofaktor, der die Patientenüberlebensraten nach einer Nierentransplantation erheblich verschlechtert.

Auch Kjellstrand (51) beschreibt, daß Transplantatverlust und Todesfälle nach Nierentransplantation bei Diabetikern häufiger vorkommen als bei Nicht-Diabetikern.

Die Kanadische Multicenter-Studie (97) fand Diabetes mellitus als einen der beiden Risikofaktoren, die die Patientenüberlebensrate verringern.

Sutherland (92) berichtet, daß zwar die Transplantatüberlebensrate bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern gleich ist, daß aber die Patientenüberlebensrate bei Diabetikern etwas geringer ist. Dabei scheint es unter anderem die bei Diabetikern häufiger vorkommende Koronare Herzkrankheit zu sein, die schlechtere Patientenüberlebensraten bedingt. (42)

Wählt man mit Hilfe der Angiographie für die Transplantation Patienten mit höchstens geringer Koronarer Herzerkrankung aus, so verbessert sich die Patientenüberlebensrate der Diabetiker. (50) Dazu paßt auch unsere Beobachtung, daß bei den beiden Diabetikern der von uns untersuchten Patienten, die infolge der Nierentransplantation verstarben, schon vor der Operation eine Koronare Herzkrankheit diagnostiziert worden war.

Doch trotz der relativ hohen Letalität nach Nierentransplantation scheint die Transplantation für Diabetiker die günstigere Behandlungsmethode zu sein, da die Hämodialyse häufig noch schlechtere Behandlungsergebnisse hat. (51, 93) Dabei bleibt zu diskutieren, welche Ursachen dem zugrunde liegen. Es sei noch einmal auf die Studie von Hutchinson (36) verwiesen, der bei Diabetikern unter Dialysebehandlung bzw. nach Nierentransplantation annähernd gleiche Patientenüberlebensraten fand, sobald er die Patientengruppen bezüglich ihrer Risikofaktoren kontrollierte.

Damit wäre für einen diabetischen Patienten mit Niereninsuffizienz das Risiko einer Hämodialyse ähnlich dem einer Nierentransplantation, jeweils aber abhängig von seinen anderen Vorerkrankungen.

4.5.3. Adipositas

Die Adipositas ist als Risikofaktor bei der Nierentransplantation nur selten untersucht worden. (101)

Etwas strittig ist die Größe des Idealgewichtes. Wir haben in unserer Untersuchung die Grenze zwischen Normalgewicht und Adipositas relativ niedrig angesetzt, nämlich bei 120% des Idealgewichtes (84). Die so definierte Adipositas fanden wir als signifikanten Risikofaktor.

Dies könnte man auf der einen Seite als Bestätigung der von uns gewählten Grenze zwischen Normalgewicht und Adipositas auffassen.

Auf der anderen Seite unterstützt dieses Ergebnis unsere Beobachtungen bei den Risikofaktoren Koronare Herzkrankheit, Zustand nach Herzinfarkt und abdominaler Gefäßkalk, da diese Erkrankungen und Adipositas häufig gemeinsam vorkommen.

4.5.4. Alter

Ein erhöhtes Alter des Nierenempfängers gilt schon lange als wichtiger Risikofaktor, und zwar sowohl für das Patienten- als auch für das Transplantatüberleben. Dabei scheint der Einfluß auf die Patientenüberlebensrate größer zu sein. (18) Die Altersgrenzen, von denen ab die Überlebensraten absinken, werden von den verschiedenen Untersuchern zwischen 30 und 55 Jahren angesetzt. (3, 30, 43, 78, 88, 90)

Auch hier verbesserten sich die Ergebnisse, wenn ähnlich wie beim Diabetes mellitus für die Transplantation Patienten ohne cardiale Risiken ausgesucht wurden.

Unsere Vermutung, daß ein Alter des Empfängers ab 50 Jahren als Risiko zu werten ist, wurde in unserer Untersuchung bestätigt. Aber auch ein Alter ab 40 Jahren fanden wir als signifikanten Risikofaktor. Es ist kaum möglich, eine bestimmte Altersgrenze festzulegen, ab der ein erhöhtes Risiko vorliegt. Vielmehr steigt das Risiko mit zunehmendem Alter langsam an.

Teilweise wird auch ein Alter unter 17 Jahren als erhöhtes Risiko angesehen. (88) Andere Autoren wiederum berichten von guten Erfolgen nach Nierentransplantation bei Kindern. (40, 47, 87)

Auch unsere Ergebnisse ermutigen zur Transplantation bei Kindern. Denn von den Kindern unter 17 Jahren, die zwischen 1982 und 1985 am Transplantationszentrum München operiert wurden, ist keines infolge der Nierentransplantation verstorben.

4.5.5. Hypertonie

Die Hypertonie kommt bei niereninsuffizienten Patienten sehr häufig vor. In unserer Untersuchung hatten 86% der Verstorbenen und 72% der Überlebenden vor der Transplantation eine Hypertonie. Damit ist sie kein signifikanter Risikofaktor.

Einige Autoren berichten, daß eine Hypertonie die Patientenüberlebensraten leicht verringere. (67, 101)

4.5.6. Hepatopathie

Ciclosporin wird in der Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei einer Hepatopathie ist es daher möglich, daß Ciclosporin langsamer abgebaut wird und auf diese Weise toxisch hohe Ciclosporin-Blutspiegel entstehen.

Außerdem wirkt Ciclosporin lebertoxisch. So kann es bei schon bestehenden Hepatopathien zu lebensbedrohlichen Funktionseinschränkungen der Leber kommen.

Deswegen haben wir den Einfluß der Hepatopathie auf das Überleben der Patienten nach Nierentransplantation untersucht. Vor der Transplantation hatten 28% der verstorbenen Patienten eine Hepatopathie gegenüber nur 13% der Überlebenden.

Die chronische HBs-Antigenämie, die wir auch als Hepatopathie werteten, wird in Zukunft wahrscheinlich seltener auftreten, da inzwischen bei Dialysepatienten Hepatitis-B-Impfungen durchgeführt werden. Daher werden in den kommenden Jahren nur noch die selteneren Leberfunktionsstörungen wie z. B. Fettleber oder Leberzirrhose als Risikofaktoren eine Rolle spielen.

4.5.7. Dialysedauer vor der Transplantation

Patienten, die vor der Nierentransplantation schon für längere Zeit dialysiert worden waren, sollen bessere Transplantatüberlebensraten aufweisen als Patienten mit nur kurzzeitiger Dialysepflichtigkeit vor der Transplantation. Dies könnte damit erklärt werden, daß mit zunehmender Dauer der Dialyse die Wahrscheinlichkeit wächst, eine Bluttransfusion zu erhalten. Der positive Einfluß von präoperativen Bluttransfusionen auf die Transplantatüberlebensrate wurde bisher in mehreren Studien nachgewiesen. (30)

In München werden allerdings jedem potentiellen Nierenempfänger mindestens drei Bluttransfusionen gegeben. Damit entfällt möglicherweise das eben beschriebene Phänomen.

Jedenfalls fanden wir in unserer Untersuchung, daß eine längere Dialysedauer vor der Transplantation zumindest die Patientenüberlebensrate etwas verschlechtert.

Da Patienten im chronischen Dialyseprogramm gegenüber der

Normalbevölkerung eine stark reduzierte Lebenserwartung aufweisen, hat eine längere Niereninsuffizienz vor der Transplantation den Gesundheitszustand des Patienten unter Umständen schon so weit verschlechtert, daß auch nach der Transplantation die Lebenschancen verringert sind.

4.5.8. Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste

Eine erhöhte Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste zur Nierentransplantation bedeutet, daß bei dem Patienten entweder Komplikationen mit dem Shunt aufgetreten sind oder sich sein körperlicher oder psychischer Zustand derart verschlechtert hat, daß eine Transplantation dringend erforderlich scheint.

So ist es nicht verwunderlich, daß wir in der Gruppe der verstorbenen Patienten eine erhöhte Dringlichkeitsstufe signifikant häufiger fanden als in der Gruppe der überlebenden Patienten.

4.5.9. Tuberkulose

Bei Patienten mit einer alten Tuberkuloseerkrankung ist man mit der Nierentransplantation vorsichtig, da ein erneutes Aufflackern der Tuberkulose befürchtet wird.

In München werden diese Patienten nur als Nierenempfänger akzeptiert, wenn die Tuberkulose völlig ausgeheilt ist. Außerdem wird postoperativ mit Tuberkulostatika behandelt. Eine ausgeheilte Tuberkulose ist bei diesem Vorgehen sicher nicht als ein Risiko für das Patientenüberleben anzusehen. Sie kam in der Gruppe der verstorbenen bzw. überlebenden Patienten annähernd gleich häufig vor. Auch hatten die beiden infolge der Transplantation verstorbenen Patienten, die eine alte Tuberkulose aufwiesen, nach der Transplantation keine Tuberkulose mehr entwickelt.

4.5.10. Ulcus, Chronische Gastritis

Aufgrund der häufigen gastrointestinalen Blutungen nach einer Nierentransplantation wird ein peptisches Ulcus oder eine schwere Gastritis in der Anamnese als Risikofaktor angesehen. (101, 111)

Wir konnten dies in unserer Untersuchung nicht bestätigen. Offensichtlich ist die begleitende Steroid-Therapie bei einer Immunsuppression mit Ciclosporin ausreichend niedrig dosiert, um gastrointestinale Komplikationen nur noch selten entstehen zu lassen. Außerdem werden in München prophylaktisch Antacida und Cimetidin gegeben.

4.5.11. Blutgruppen

Es gibt Hinweise, daß die Blutgruppen von Nierenempfänger bzw. -spender die Transplantatüberlebensrate beeinflussen. (1, 41)

Eventuell haben Faktoren, die die Transplantatüberlebensrate beeinflussen, auch Auswirkungen auf die Patientenüberlebensrate. Daher untersuchten wir die Blutgruppen der Empfänger im AB0-System.

Verblüffenderweise stellte sich heraus, daß Empfänger mit der Blutgruppe B in der Gruppe der Verstorbenen signifikant häufiger vertreten waren als in der Gruppe der Überlebenden. Für die anderen Blutgruppen im AB0-System zeigten sich keine entsprechenden Unterschiede.

Es ist allerdings fraglich, ob man diesem Ergebnis allzu große Bedeutung beimessen darf. Es gibt bis jetzt keine vernünftige Erklärung für einen Einfluß der Blutgruppen auf Transplantat- oder Patientenüberleben. Außerdem darf man nicht vergessen, daß der genannte Unterschied in der Häufigkeit der Blutgruppe B mit einer Wahrscheinlichkeit von 1% nur ein zufälliges Ergebnis ist.

Vereinzelte gibt es Berichte über massive Hämolysen nach Transplantation von Nieren eines Spenders mit Blutgruppe 0 auf Empfänger mit Blutgruppe A oder B. (63, 109) Ähnliche Beobachtungen gibt es bei Empfängern mit positivem Rhesusfaktor, die Nieren von Spendern mit negativem Rhesusfaktor erhielten. (76)

Wir untersuchten daher, wie häufig Spender und Empfänger unterschiedliche Blutgruppen im AB0-System aufwiesen. Dabei fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen der Überlebenden und der verstorbenen Patienten. Einer AB0-Inkompatibilität mit dem Spender als Träger der Blutgruppe 0 scheint also keine prognostische Bedeutung bezüglich des Patientenüberlebens zuzukommen.

4.5.12. Geschlecht

Bekanntlich wird fast doppelt so vielen Männern eine Niere transplantiert wie Frauen. (1)

In einigen Studien fand man für Frauen bessere Transplantat- und Patientenüberlebensraten. (17, 33, 51)

Unsere Ergebnisse tendieren geringfügig in die gleiche Richtung: Von den verstorbenen Patienten waren nur 28% Frauen, von den überlebenden Patienten dagegen 37%.

4.5.13. Grunderkrankung

Verschiedene Krankheiten, die zur Niereninsuffizienz führen, können auch in der Transplantatniere wieder zu

pathologischen Veränderungen und schließlich zur Funktionseinschränkung führen. Dazu gehören einige Formen der Glomerulonephritis und Systemerkrankungen wie z. B. Lupus erythematodes disseminatus, Periarteriitis nodosa, Amyloidose und Sklerodermie. Auch die Gewebsveränderungen bei Diabetes mellitus können im Transplantat erneut auftreten. Doch ist die primäre Hyperoxalurie die einzige Krankheit, bei der ein Rezidiv im Transplantat mit Regelmäßigkeit auftritt. (19, 51, 61, 67)

Nach Oriol (72) waren bei Patienten mit maligner Hypertonie oder Diabetes mellitus die Transplantatüberlebensraten signifikant schlechter als bei Patienten mit Glomerulonephritis. Dagegen scheinen Glomerulonephritis, Pyelonephritis oder polyzystische Nieren keinen unterschiedlichen Einfluß auf das Transplantatüberleben auszuüben.

An rezidivierenden Grunderkrankungen hatten zwei der von uns untersuchten 29 verstorbenen Patienten Diabetes mellitus, ein anderer eine Amyloidose. Über ein Rezidiv dieser Erkrankungen ins Transplantat ist nichts bekannt.

4.5.14. Vorangegangene Transplantationen

Über die Bedeutung vorangegangener Transplantationen ist man sich nicht ganz einig. Einige Autoren berichteten von schlechteren Ergebnissen bei Zweittransplantationen (17, 30), andere dagegen von gleichen Transplantatüberlebensraten bei Erst- und Zweittransplantationen. (34, 55, 79) Teilweise scheinen die Ergebnisse unter Ciclosporin bei wiederholten Transplantationen besser zu sein als unter konventioneller Immunsuppression (79), ähnlich wie bei immunologischen Risikopatienten im allgemeinen oder bei älteren Patienten.

Für die Prognose des Zweittransplantates spielt die Art der Abstoßung des ersten Transplantates eine Rolle: Ging das Ersttransplantat aufgrund einer akuten Abstoßung verloren, ist die Transplantatüberlebensrate in der Regel geringer als wenn es nach der ersten Transplantation durch chronische Abstoßung allmählich wieder zur Niereninsuffizienz kam. (30) Die Transplantatüberlebensrate ist umso höher, je länger die erste Transplantatniere gearbeitet hat. (74, 96)

Auf die Patientenüberlebensrate könnte sich eine wiederholte Transplantation insofern negativ auswirken, als auf der einen Seite das chirurgische Vorgehen erschwert ist und auf der anderen Seite die höhere Immunsuppression bei einer Zweit- oder Dritttransplantation natürlich auch wieder mehr Komplikationen mit sich bringen kann.

Bei unserer Untersuchung fanden wir jedoch keinerlei Auswirkungen wiederholter Transplantationen auf die Patientenüberlebensraten.

4.5.15. Präformierte Antikörper

Bei präformierten Antikörpern verhält es sich ähnlich wie bei wiederholten Transplantationen: Es besteht eine vermehrte Gefahr der Abstoßung, weswegen präformierte Antikörper als Risikofaktor für das Transplantatüberleben angesehen werden. (17, 54, 67, 100, 101, 111)

In unserer Untersuchung zeigte sich kein Einfluß der präformierten Antikörper auf das Patientenüberleben.

4.5.16. Bluttransfusionen

Der positive Einfluß von Bluttransfusionen vor der Nierentransplantation auf die Transplantatüberlebensrate wurde in vielen Studien nachgewiesen, doch gibt es auch Untersuchungen, die diese Ergebnisse nicht bestätigen. (10, 14, 24, 25, 26, 70, 103)

Der Wirkungsmechanismus der präoperativen Bluttransfusionen ist noch weitgehend ungeklärt. Außerdem scheint der günstige Effekt präoperativer Bluttransfusionen bei verbesserter Immunsuppression weniger relevant zu werden. (32)

In unserer Untersuchung zeigte sich, daß von den infolge der Transplantation verstorbenen Patienten alle präoperativ mindestens eine Bluttransfusion erhalten hatten. Von den Überlebenden dagegen hatten 10% der Patienten vor der Transplantation gar keine Bluttransfusion erhalten.

4.5.17. HLA-Inkompatibilitäten

Einen Einfluß der HLA-A-, HLA-B- oder HLA-DR-Kompatibilitäten auf die Transplantatüberlebensrate beschrieben sehr viele Autoren. (14, 20, 24, 39, 49, 62, 68, 69, 77, 80, 81, 85, 89, 94, 96, 100, 104) Dabei sind sie sich nicht ganz einig, welches der drei HLA-Antigene die ausschlaggebende Rolle für die Transplantatüberlebensrate spielt. Im allgemeinen wird dem "DR-Locus" die größte Bedeutung für den Transplantationserfolg zugesprochen. (32, 39, 62, 77, 100, 104) Es gibt aber auch Untersuchungen, die keinen Einfluß der HLA-Kompatibilitäten auf die Transplantatüberlebensraten fanden. (9, 95)

In anderen Untersuchungen wird eine Auswirkung von HLA-Kompatibilitäten auf das Überleben der Patienten teilweise bestätigt, teilweise aber auch abgelehnt. (90, 100)

In unserer Untersuchung fanden wir keinerlei Auswirkungen der HLA-Inkompatibilitäten auf die Patientenüberlebensrate.

4.5.18. Spenderalter

Angeblich soll die Funktion der Transplantatniere auch vom Alter des Nierenspenders abhängen (30, 105), doch stimmen dem nicht alle Untersucher zu (71). Auf das Überleben der Patienten jedenfalls fanden wir keinen Einfluß des Spenderalters.

4.5.19. Ischämiezeiten

In der Literatur gibt es nur wenige Angaben über einen Zusammenhang zwischen der Dauer der Ischämiezeiten und der Transplantatüberlebensrate. Die Dauer der Kalten Ischämiezeit scheint keinen Einfluß auf die Transplantatüberlebensrate zu nehmen (71), wohl aber auf das Auftreten einer akuten tubulären Nekrose. So kommt bei sehr langen Kalten Ischämiezeiten eine akute tubuläre Nekrose gehäuft vor. (31)

In unserer Untersuchung beeinflussten die Ischämiezeiten das Überleben der Patienten nicht signifikant, doch war die durchschnittliche Dauer der Kalten Ischämiezeit in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit 32 Stunden etwas höher als in der Gruppe der überlebenden Patienten mit 29 Stunden.

Außerdem war die Dauer der postoperativ benötigten Dialyse umso länger, je länger die Kalte Ischämiezeit war. Eine zu lange Kalte Ischämiezeit wirkt sich nachteilig auf die Transplantatfunktion und damit eventuell auch auf die Patientenüberlebensrate aus.

4.5.20. Schädigung der Spenderniere

Eine Schädigung der Spenderniere durch Schock, Quetschung oder Infektion spielt nach unseren Ergebnissen keine wichtige Rolle für das Überleben der Patienten.

4.5.21. Zusammenhang zwischen Vorerkrankungen und Todesursachen

Sechs der von uns untersuchten Patienten verstarben an einer cardialen Komplikation. Fünf dieser Patienten wiesen mindestens einen der Risikofaktoren "Koronare Herzkrankheit", "Zustand nach Herzinfarkt", "Abdominaler Gefäßkalk" und "Diabetes mellitus" auf. Man kann bei diesen Patienten von einer Vorschädigung des Herzens ausgehen, die schließlich zum Tode führte.

Bei den an einer Sepsis verstorbenen Patienten litt nur die Hälfte der Patienten wenigstens an einem der eben genannten

Risikofaktoren. Trotzdem kommen bei ihnen die Koronare Herzerkrankung, Abdominaler Gefäßkalk und Diabetes mellitus immer noch signifikant häufiger vor als bei den Überlebenden. Möglicherweise ist es der schlechtere Gesundheitszustand eines Patienten, der bei einer einmal eingetretenen Sepsis den letalen Ausgang mitverursacht. Daß dagegen die immunsuppressive Medikation eine Hauptursache für das Auftreten einer tödlich verlaufenden Sepsis spielt, ist nach unseren Ergebnissen nicht anzunehmen.

Bei einigen der übrigen Patienten ist ein Zusammenhang zwischen ihren Vorerkrankungen und der Todesursache denkbar. So verstarb ein Patient an einem Plasmozytom, das schon vor der Transplantation vermutet worden war. Bei einem weiteren Patienten war ein Medikamentenabusus bekannt. Im Rahmen von Entzugerscheinungen und deren Therapie erlitt er einen Herzstillstand.

Ansonsten lassen sich die Todesursachen nicht direkt mit den Vorerkrankungen der Patienten in Zusammenhang bringen.

4.6. Beobachtungen nach der Transplantation

4.6.1. Patientenüberlebenszeit

In den ersten drei Monaten nach der Nierentransplantation trat der größte Anteil der Todesfälle auf.

Die Sepsis macht im ersten Jahr nach der Transplantation mehr als die Hälfte aller Todesursachen aus, danach ist sie nur noch selten die Todesursache. Die mit der Behandlungsdauer sinkende Dosierung der immunsuppressiven Medikamente und der zunehmende zeitliche Abstand von einem chirurgischen Eingriff machen diese Beobachtung verständlich.

4.6.2. Nierenfunktion

Eine akute tubuläre Nekrose trat bei 77% der verstorbenen Patienten auf. Das ist erheblich mehr als die durchschnittliche Häufigkeit der akuten tubulären Nekrose im Transplantationszentrum München, die bei etwas über 50% liegt. (56) Najarian berichtet von der akuten tubulären Nekrose in nur 31% der Fälle. (66)

Es stellt sich die Frage, ob das Auftreten einer akuten tubulären Nekrose die Letalität nach der Nierentransplantation erhöht. Nach Mentzer (64) erhöht das Auftreten einer akuten tubulären Nekrose die Letalität nicht. Vielmehr sei das Überleben der Patienten durch ihre Grunderkrankung und deren Therapie bestimmt.

Vereinzelt wurde unter der Behandlung mit Ciclosporin eine akute tubuläre Nekrose häufiger beobachtet als unter der Behandlung mit Azathioprin. (15) Andere Autoren dagegen fanden keine erhöhte Inzidenz der akuten tubulären Nekrose bei Behandlung mit Ciclosporin. (12) Allerdings scheint Ciclosporin wegen seiner nephrotoxischen Wirkung bei Vorliegen einer akuten tubulären Nekrose einen zusätzlichen negativen Effekt auf die Nierenfunktion auszuüben. Es sollte also versucht werden, die Inzidenz der akuten tubulären Nekrose möglichst gering zu halten, z. B. durch kurze Ischämiezeiten. (56)

4.6.3. Komplikationen nach der Transplantation

Eine bekannte Nebenwirkung des Ciclosporin ist die Nephrotoxizität. Sie ist vom Ciclosporin-Blutspiegel abhängig. Je stärker und je länger der Ciclosporin-Blutspiegel erhöht ist, desto häufiger sind toxische Nebenwirkungen. (38, 53) Irschik (38) gibt eine toxische Nebenwirkung von Ciclosporin bei 23% der Patienten an, die erhöhte Ciclosporin-Spiegel über 800 ng/ml aufwiesen.

Man nimmt an, daß es drei verschiedene Formen der Nephro-

toxizität gibt. Die akute Nephrotoxizität tritt bei Patienten ohne wesentliche Nierenschädigung auf. Sie ist mit hohen Ciclosporin-Blutspiegeln assoziiert und bessert sich bei Dosisreduktion schnell.

Die interaktive Nephrotoxizität tritt schon bei relativ geringen Ciclosporin-Blutspiegeln auf. Sie entsteht durch die Wirkung von Ciclosporin auf eine vorgeschädigte Niere bzw. durch das Zusammenwirken mit anderen nephrotoxischen Faktoren.

Schließlich gibt es noch die chronische Nephrotoxizität, eine sich langsam verschlechternde Nierenfunktion bei 10% bis 15% der Patienten. Sie muß aber unterschieden werden von einer Einschränkung der Nierenfunktion unter Ciclosporin, die nach Absetzen des Ciclosporin reversibel ist. (110)

In unserer Untersuchung zeigte sich bei 47% der verstorbenen Patienten eine Nephrotoxizität, die histologisch festgestellt wurde. Diese Zahl erscheint recht hoch. Bemerkenswert ist dabei, daß sie sich innerhalb der Jahre 1982 bis 1985 nicht wesentlich änderte, obwohl in den letzten Jahren die Ciclosporin-Dosierung an den Blutspiegeln orientiert wurde.

Eine Hypertonie kam bei den verstorbenen Patienten in 63% vor. Vor der Transplantation hatten allerdings 86% der Patienten eine Hypertonie.

Graffenried (28) berichtet bei 39% der Patienten von einer Hypertonie, wobei diese Zahl nicht höher sei als bei einer Vergleichsgruppe von Patienten, die nicht mit Ciclosporin behandelt wurden. Von einer neu aufgetretenen Hypertonie wird in 30% bis 80% der Fälle berichtet. (13) Dabei sind die Ursachen der Hypertonie nach Nierentransplantation noch nicht restlos verständlich. (108) Häufige Ursachen sind Abstoßungsreaktionen und Steroid-Therapie, selten auch eine Nierenarterienstenose. (13, 16)

Eine Nierenarterienstenose kam bei den von uns untersuchten Patienten in 12% vor.

Häufig waren bei den verstorbenen Patienten Infekte. Allein virale Infekte traten in 36% auf. Pneumonien kamen in 33% der Fälle vor und Wundinfektionen in 15%.

Andere Autoren berichten von Infekten in 34% der Fälle bzw. von CMV-Infektionen in 35%. (28, 44)

Bakterielle Harnwegsinfekte traten in 24% der Fälle auf, in der Literatur wird von Harnwegsinfekten in 62% der Fälle berichtet. (75)

Es gibt Hinweise, daß unter Ciclosporin weniger Infektionen als unter der Therapie mit Azathioprin auftreten. (37, 66)

Gastrointestinale Blutungen kamen bei 13% der verstorbenen Patienten vor. Damit entspricht ihre Häufigkeit in etwa der von anderen Autoren beobachteten. (83) Todesfälle aufgrund einer gastrointestinalen Blutung kamen bei uns allerdings sehr viel seltener vor als in der Literatur angegeben.

(s. 4.3.2.)

5. Zusammenfassung

In den Jahren 1982 bis 1985 wurde am Transplantationszentrum München 560 Patienten eine Niere transplantiert. Bis April 1986 sind 29 Patienten infolge der Transplantation verstorben. Das entspricht einer Letalität von 5,2%. Ein Jahr nach der Transplantation betrug die Letalität 4%, zwei Jahre danach 6% und nach drei Jahren 7%.

Den größten Anteil der Todesursachen stellte die Sepsis mit 48%. Cardiale Ursachen lagen in 21% der Fälle vor und eine cerebrale Blutung in 7%. Weitere Todesursachen waren gastrointestinale Blutung, Bronchialkarzinom, Plasmozytom, epileptischer Anfall mit Sturz, Komplikationen einer Nachoperation, Herzstillstand bei Medikamentenentzug und Pankreatitis.

Die Ursachen der cardial bedingten Todesfälle findet man bei den präoperativen Vorerkrankungen der Patienten: Fünf der sechs an einer cardialen Komplikation verstorbenen Patienten wiesen schon vor der Nierentransplantation eine schwerwiegende Schädigung ihres kardiovaskulären Systems auf.

Auch die durch Sepsis bedingten Todesfälle lassen sich so erklären, daß eine einmal eingetretene Sepsis für Patienten mit Vorschädigung des kardiovaskulären Systems eine besondere Gefahr bedeutet. Patienten, die an einer Sepsis verstarben, wiesen Vorerkrankungen wie Koronare Herzkrankheit und abdominalen Gefäßkalk signifikant häufiger auf als überlebende Patienten.

Die weiteren Todesursachen lassen sich in Einzelfällen erklären:

Bei einer Patientin mit tödlicher cerebraler Blutung wurde als Quelle der Blutung ein Basilaris-Kopfaneurysma vermutet.

Bei dem an einer gastrointestinalen Blutung verstorbenen Patienten bestand schon vor der Transplantation eine Echinokokkose der Leber, die schließlich zum Vena-cava-Verschluß führte.

Ein Patient war Raucher, er starb an einem Bronchialkarzinom.

Bei dem zweiten Malignompatienten war sein Plasmozytom schon vor der Transplantation vermutet worden, konnte damals jedoch nicht bestätigt werden.

Ein Patient erlitt einen epileptischen Anfall und infolge dessen einen Sturz, der zur stationären Aufnahme führte. Er verstarb an einer urämischen Perikarditis.

Ein Patient verstarb an den Komplikationen einer Operation, die wegen einer Lymphozele durchgeführt wurde.

Im Rahmen seiner Entzugserscheinungen verstarb ein Patient, dessen Medikamentenabusus schon vor der Transplantation bekannt war.

Bei einer multimorbiden Patientin führte schließlich die

chronische Pankreatitis zum Tod, die ebenfalls schon vor der Transplantation bekannt war.

Die Todesfälle durch Sepsis lassen sich nicht mit einer überdurchschnittlich hohen Dosierung der immunsuppressiven Medikamente erklären.

Denn im Vergleich mit den an anderen Erkrankungen verstorbenen Patienten zeigen die an Sepsis verstorbenen Patienten gegenüber diesen keinen Unterschied in der durchschnittlichen Ciclosporin-Dosierung im 1. Monat nach der Transplantation, im durchschnittlichen Ciclosporin-Vollblutspiegel über sechs Wochen vor Beginn der zum Tode führenden Komplikationen, in der Gesamtdosis Methylprednisolon, die als Stoßtherapie verabreicht wurde, in der Behandlung mit Antilymphozyten- oder Antithymozytenglobulin sowie in der Zahl der Abstoßungsbehandlungen. Nur die Behandlung mit Azathioprin erfolgte bei den an Sepsis Verstorbenen häufiger als bei den an anderen Erkrankungen verstorbenen Patienten, doch ist dieser Unterschied nicht signifikant.

Im Gegensatz zur Immunsuppression scheinen präoperativ vorhandene Risikofaktoren eine wichtige Rolle für das Überleben der Patienten zu spielen:

Als hochsignifikanten Risikofaktor für das Überleben nach der Nierentransplantation fanden wir die Koronare Herzkrankheit und abdominalen Gefäßkalk.

Ebenfalls signifikante Risikofaktoren sind der Zustand nach Herzinfarkt, Diabetes mellitus, Adipositas, ein Alter über 50 Jahren sowie eine erhöhte Dringlichkeitsstufe auf der Warteliste.

Folgende Erkrankungen stellen nach unseren Ergebnissen keine signifikanten Risikofaktoren für das Patientenüberleben dar: Hypertonie, Hepatopathie, erhöhte Dialysedauer vor der Transplantation, ausgeheilte Tuberkulose, Ulcus und Chronische Gastritis in der Anamnese, urologische Probleme, die Grunderkrankung, vorangegangene Transplantationen, präformierte Antikörper, präoperative Bluttransfusionen sowie die Anzahl der HLA-Inkompatibilitäten.

Bemerkenswert ist dabei, daß vorwiegend solche Faktoren ein Risiko für das Patientenüberleben darstellen, die die Lebenserwartung des Betroffenen an sich schon herabsetzen oder bei jeder größeren Operation eine Gefahr bedeuten können. Immunologische Risikofaktoren dagegen, die die Transplantatüberlebensrate beeinträchtigen, haben keinen deutlichen Einfluß auf das Überleben der Patienten.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Advisory Committee to the Renal Transplant Registry:
The 13th Report of the Human Renal Transplant Registry.
Transplant Proc 9 (1977): 9 - 26
- 2) Arnadottir, M., Bergentz, S.-E., Bergqvist, D.,
Husberg, B., Konrad, P., Lindholm, T.: Thromboembolic
Complications after Renal Transplantation: A Retro-
spective Analysis.
World J Surg 7 (1983): 757 - 761
- 3) Baquero, A., Goldman, M.H., Reinitz, E.R., Mendez-
Picon, G., Lee, H.M.: Cadaver Renal Transplantation in
Patients over 50 Years of Age.
Transplant Proc 17 (1985): 2003 - 2006
- 4) Barry, J.M., Norman, D., Fuchs, E.F., Fischer, S.,
Bennet, W.M.: Influence of Acute Tubular Necrosis on
First Cadaver Kidney Transplant Function.
J Urol 132 (1984): 234 - 236
- 5) Bergqvist, D., Bergentz, S.-E., Bornmyr, S., Husberg,
B., Konrad, P., Ljungnér, H.: Deep Vein Thrombosis
after Renal Transplantation: A Prospective Analysis of
Frequency and Risk Factors.
Eur surg Res 17 (1985): 69 - 74
- 6) Blohmé, I., Brynger, H.: Malignant Disease in Renal
Transplant Patients.
Transplantation 39 (1985): 23 - 25
- 7) Brodehl, J.: Ciclosporin A bei glomerulären Erkran-
kungen.
Internist 26 (1985): 578 - 579
- 8) Brünisholz, M., Hodel, K., Brunner, F.P., Harder, F.,
Torhorst, J., Thiel, G.: Tumoren und Nierentransplan-
tation.
Schweiz med Wschr 114 (1984): 1915 - 1924
- 9) Brunner, F.P. et al.: Leichennierentransplantation und
HLA-Typisierung in der Schweiz 1977 - 1981.
Schweiz med Wschr 114 (1984): 1951 - 1954
- 10) Brynger, H., Brunner, F.P., Jacobs, C., Kramer, P.,
Selwood, N.H., Wing, A.J.: Graft Survival and Policies
Regarding Blood Transfusion and Cold Ischemia Time in
Renal Transplantation in Europe.
Transplant Proc 16 (1984): 1342 - 1343
- 11) Brzowski, R., Maldyk, M., Talalaj, M.: Gastroin-
testinal and Pancreatic Complications after Kidney
Transplantation.
Int Urol Nephrol 15 (1983): 93 - 101
- 12) Castro, L.A., Hillebrand, G., Land, W., Schneider, B.,
Günther, K., Gurland, H.J.: Cyclosporine in Patients
With Oligoanuria After Cadaveric Kidney Transplan-
tation.
Transplant Proc 15 (1983): 2699 - 2701
- 13) Castro, L.A., Eigler, J., Land, W.: Nachsorge nieren-
transplantierter Patienten.

- Internist 24 (1983): 510 - 516
- 14) Cats, S., Terasaki, P., Perdue, S., Mickey, M.R.:
Effect of HLA Typing and Transfusions on Cyclosporine-
treated Renal-allograft Recipients.
N Engl J Med 311 (1984): 675 - 676
 - 15) Cho, S.I., Bradley, J.W., Monaco, A.P., Tilney, N.L.:
Comparison of Kidney Transplant Survival Between
Patients Treated With Cyclosporine and Those Treated
With Azathioprine and Antithymocyte Globulin.
Am J Surg 147 (1984): 518 - 523
 - 16) Curtis, J.J., Luke, R.G., Jones, P., Diethelm, A.G.,
Whelchel, J.D.: Hypertension after Successful Renal
Transplantation.
Am J Med 79 (1985): 193 - 200
 - 17) D'Apice, A.J.F., Sheil, A.G.R., Tait, B.D., Bashir,
H.V.: A Prospective Randomized Trial of Matching for
HLA-A and B Versus HLA-DR in Renal Transplantation.
Transplantation 38 (1984): 37 - 41
 - 18) Disney, A.: Renal Transplantation in Australia and New
Zealand, 1963 - 1982: Report from the ANZ Data
Registry.
Transplant Proc 16 (1984): 973 - 978
 - 19) Dreikorn, K., Ritz, E., Röhl, L., Lenhard, V.,
Gurland, H.J.: Nierentransplantation: Aktueller Stand,
Fortschritte und Probleme.
Dtsch Ärztebl 73 (1976): 3007 - 3016
 - 20) Dyer, P.A., Johnson, R.W.G., Bakran, A., Gokal, R.,
Harris, R., Koffman, G.C., Mallick, N.P., Martin, S.,
Wise, M.: HLA Matching is Important For Cadaver Renal
Transplant Recipients Treated With Cyclosporin.
Lancet Jul 27 (1985): 212 - 213
 - 21) Eigler, F.W. et al.: Ergebnisse bei 200 Nierentrans-
plantationen.
Dtsch Med Wochenschr 104 (1979): 1172 - 1176
 - 22) European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in
Cadaveric Renal Transplantation: One-Year Follow-up of
a Multicentre Trial.
Lancet Oct 29 (1983): 986 - 989
 - 23) Feduska, N.J., Amend, W.J.C., Vincenti, F., Melzer,
J.S., Duca, R., Garovoy, M.R., Salvatierra, O.: Peptic
Ulcer Disease in Kidney Transplant Recipients.
Am J Surg 148 (1984): 51 - 57
 - 24) Fine, R.N., Terasaki, P.I., Ettenger, R.B., Danovitch,
G., Ehrlich, R.M.: Renal Transplantation Update.
Ann Intern Med 100 (1984): 246 - 257
 - 25) Gardner, B., Harris, K.R., Tate, D.G., Digard, N.J.,
Gosling, D.C., Searle, M., Slapak, M.: The Effect of
Pretransplant Blood Transfusions on Renal Allograft
Survival in Patients on Cyclosporine
Transplant Proc 16 (1984): 1172 - 1173
 - 26) Glass, N.R., Felsheim, G., Miller, D.T., Sollinger,
H.W., Belzer, F.O.: Influence of Pre- and Periopera-
tive Blood Transfusions on Renal Allograft Survival.
Transplantation 33 (1982): 430 - 431

- 27) Gonnermann, D., Huland, H., Kraemer-Hansen, H., Klosterhalfen, H.: Nierentransplantation: Ende der "klassischen" Immunsuppression mit Azathioprin? Dtsch med Wschr 109 (1984): 1689 - 1691
- 28) Graffenried, B.v., Krupp, P.: Nebenwirkungen von Ciclosporin nach Nierentransplantation und bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Internist 26 (1985): 542 - 548
- 29) Greif, J., Erdmann, E.: Lebensbedrohliche Interaktion zwischen Azathioprin und Allopurinol. Internist 26 (1985): 717 - 719
- 30) Grundmann, R., Kraume, R.: Einflußgrößen auf die Ergebnisse der Nierentransplantation. Fortschr Med 102 (1984): 415 - 420
- 31) Haberal, M., Oner, Z., Karamahmetoglu, M., Gulay, H., Bilgin, N.: Cadaver Kidney Transplantation With Cold Ischemia Time From 48 to 95 Hours. Transplant Proc 16 (1984): 1330 - 1332
- 32) Habersetzer, R., Schneider, B., Schleibner, S., Illner, W.-D.: Aktueller Stand der Nierentransplantation und ihre Ergebnisse. Lebensversicherungsmedizin 37 (1985 May): 72 - 74
- 33) Harris, K.R., Gosling, D.C., Campbell, M.J., Sharman, V.L., Digard, N., Tate, D.G., Gardner, B., Slapak, M.: Azathioprine and Cyclosporin: Different Tissue Matching Criteria Needed? Lancet Oct 12 (1985): 802 - 804
- 34) Howard, R.J., Scornik, J., Fennell, R., Pfaff, W.W.: Results of Kidney Retransplantation. Arch Surg 119 (1984): 796 - 799
- 35) Hutchinson, T.A., Thomas, D.C., MacGibbon, B.: Predicting Survival in Adults with End-Stage Renal Disease: An Age Equivalence Index. Ann Intern Med 96 (1982): 417 - 423
- 36) Hutchinson, T.A., Thomas, D.C., Lemieux, J.C., Harvey, C.E.: Prognostically controlled comparison of dialysis and renal transplantation. Kidney Int 26 (1984): 44 - 51
- 37) Illner, W.-D., Land, W., Habersetzer, R., Hillebrand, G., Schleibner, S., Castro, L.A., Laible, V., Schnabl, G.: Cyclosporine in Combination With Azathioprine and Steroids in Cadaveric Renal Transplantation. Transplant Proc 17 (1985): 1181 - 1184
- 38) Irschik, E., Tilg, H., Niederwieser, D., Gastl, G., Huber, C., Margreiter, R.: Cyclosporin Blood Levels Do Correlate With Clinical Complications. Lancet Sep 22 (1984): 692 - 693
- 39) Jakobsen, B.K., Langhoff, E., Platz, P., Ryder, L.P., Thaysen, J.H., Olgaard, K., Kristensen, J.K., Jorgensen, H.E., Lokkegaard, H., Rasmussen, F., Sorensen, A.W.S., Svejgaard, A.: The impact of HLA-DR compatibility on cadaver kidney graft survival in a prospective study with special emphasis on the quality of typing.

- Tissue Antigens 23 (1984): 94 - 104
- 40) Jakubowski, H.D., Feldhoff, C., Pistor, K., Diekmann, L.: Nierentransplantation im Kindesalter. Klin Pädiat 195 (1983): 237 - 240
 - 41) Jeffery, J.R., Downs, A., Lye, C., McKenzie, J.K., Paquin, W., Ramsey, E., Rush, D., Thomson, A.E.: Cadaveric Renal Transplantation in Manitoba - The Last Eight Years. Transplant Proc 16 (1984): 1073 - 1075
 - 42) Jervell, J., Dahl, B.O., Fauchald, P., Moen, T., Sodal, G., Flatmark, A.: Clinical Results of Renal Transplantation in Diabetic Patients. Transplant Proc 16 (1984): 599 - 602
 - 43) Jordan, M.L., Novick, A.C., Steinmuller, D., Braun, W., Buszta, C., Mintz, D., Goormastic, M., Streem, S.: Renal Transplantation in the Older Recipient. J Urol 134 (1985): 243 - 246
 - 44) Kaden, J., Adamczyk, G., Groth, J., May, G., Janisch, W., Scholz, D., Topel, W.-R.: Primäre Zytomegalievirusinfektion als Risikofaktor nach Nierentransplantation. Z Urol u Nephrol 76 (1983): 625 - 632
 - 45) Kahan, B.D., Van Buren, C.T., Flechner, S.M., Payne, W.D., Boileau, M., Kerman, R.H.: Cyclosporine Immunosuppression Mitigates Immunologic Risk Factors in Renal Allotransplantation. Transplant Proc 15 (1983): 2469 - 2478
 - 46) Kahan, B.D., Mickey, R., Flechner, S.M., Lorber, M.I., Wideman, C.A., Kerman, R.H., Terasaki, P., Van Buren, C.T.: Multivariate Analysis of Risk Factors Impacting on Immediate and Eventual Cadaver Allograft Survival in Cyclosporine-Treated Recipients. American Society of Transplant Surgeons; 12th Annual Scientific Meeting
 - 47) Kehrler, B., Oetliker, O., Gänger, K.H., Bettex, M.: Nierentransplantation im Kindesalter: Bilanz nach 10 Jahren. Z Kinderchir 38 (1983): 26 - 29
 - 48) Keller, F., Hasselmann, J., Offermann, G., Hantelmann, W., Molzahn, M., Rost, A., Maiga, M.: Effect of Primary Renal Disease and Risk Factors on Kidney Graft Survival. Int Urol Nephrol 15 (1983): 281 - 288
 - 49) Kerman, R.H., Flechner, S., Van Buren, C.T., Payne, W., Kahan, B.D.: Cyclosporine Improves Allograft Survival in Immunologically High-Risk Renal Allograft Recipients. Transplant Proc 15 (1983): 1909 - 1911
 - 50) Khauli, R.B., Novick, A.C., Braun, W.E., Steinmuller, D., Buszta, C., Goormastic, M.: Improved Results of Cadaver Renal Transplantation in the Diabetic Patient. J Urol 130 (1983): 867 - 870
 - 51) Kjellstrand, C.M., Simmons, R.L., Goetz, F.C., Buselmeier, T.J., Shideman, J.R., Hartitzsch, B.V.,

- Najarian, J.S.: Renal Transplantation in Patients With Insulin-Dependent Diabetes.
Lancet Jul 7 (1973): 4 - 8
- 52) Klare, B., Walter, J.v., Hahn, H., Emmrich, P.: Cyclosporin in Renal Transplantation in Children.
Lancet Sep 22 (1984): 692
- 53) Klintmalm, G., Säwe, J., Ringdén, O., Bahr, C.v., Magnusson, A.: Cyclosporine Plasma Levels in Renal Transplant Patients.
Transplantation 39 (1985): 132 - 137
- 54) Krakauer, H., Spees, E.K., Vaughn, W.K., Grauman, J.S., Summe, J.P., Bailey, R.C.: Assessment of Prognostic Factors and Projection of Outcomes in Renal Transplantation.
Transplantation 36 (1983): 372 - 378
- 55) Land, W., Castro, L.A., Günther, K., Hammer, C., Hillebrand, G., Illner, W.-D., Schmeller, N., Schneider, B., Siebert, W., Zink, R.A., Zöttlein, H.: Cadaveric Renal Transplantation with Cyclosporine: Experiences in 148 Patients at a Single Institution.
Transplant Proc 15 (1983): 2517 - 2522
- 56) Land, W., Castro, L.A., Hillebrand, G., Klare, B., Illner, W.-D., Fornara, P.: Cyclosporin bei Nierentransplantation.
Internist 26 (1985): 549 - 552
- 57) Land, W., Illner, W.-D., Zink, R.A., Castro, L.A.: Kombinierte Basis-Immunsuppression nach Nierentransplantation.
Münch med Wschr 125 (1983): 361 - 363
- 58) Land, W., Castro, L.A., Albert, E., Liebe, S.v., Mayer, P.: Nierentransplantation in München.
Münch med Wschr 122 (1980): 1119 - 1122
- 59) Larsson, O., Attman, P., Aurell, M., Frisk, B., Brynger, H.: Survival in End-stage Diabetic Renal Disease.
Acta Med Scand 216 (1984): 393 - 402
- 60) Lenhard, V.: Transplantationsimmunologie
aus: Immunologie, Hrgb. Karl-Otto Vorlaender, Thieme 1983
- 61) Leumann, E.P., Briner, J.: Rezidive der Grundkrankheit im Nierentransplantat.
Klin Wochenschr 62 (1984): 289 - 298
- 62) Madsen, M., Graugaard, B., Fjeldborg, O., Petersen, V.P., Hansen, H.E., Kissmeyer-Nielsen, F.: The Impact of HLA-DR Antigen Matching on the Survival of Cadaveric Renal Allografts.
Transplantation 36 (1983): 379 - 383
- 63) Mangal, A.K., Grove, G.H., Sinclair, M., Stillwell, G.F., Reeve, C.E., Naiman, S.C.: Acquired hemolytic anemia due to "auto"-anti-A or "auto"-anti-B induced by group 0 homograft in renal transplant recipients.
Transfusion 24 (1984): 201 - 205
- 64) Mentzer, S.J., Fryd, D.S., Kjellstrand, C.M.: Why Do Patients With Postsurgical Acute Tubular Necrosis Die?

- Arch Surg 120 (1985): 907 - 910
- 65) Merion, R.M., White, D.J.G., Thiru, S., Evans, D.B., Calne, R.Y.: Cyclosporine: Five Years' Experience in Cadaveric Renal Transplantation. N Eng J Med 310 (1984): 148 - 154
 - 66) Najarian, J.S., Fryd, D.S., Strand, M., Canafax, D.M., Ascher, N.L., Payne, W.D., Simmons, R.L., Sutherland, D.E.R.: A Single Institution, Randomized, Prospective Trial of Cyclosporine Versus Azathioprine-Antilymphocyte Globulin for Immunosuppression in Renal Allograft Recipients. Ann Surg 201 (1985): 142 - 157
 - 67) Najarian, J.S., Kjellstrand, C.M., Simmons, R.L.: High-Risk Patients in Renal Transplantation. Transplant Proc 9 (1977): 107 - 111
 - 68) Ohmori, K., Yokoyama, T., Kashiwabara, H.: Influence of HLA-A, B and DR Antigens on Cadaver Kidney Transplantation in the Japanese. Transplant Proc 15 (1983): 2142 - 2144
 - 69) Opelz, G.: Correlation of HLA Matching With Kidney Graft Survival in Patients With or Without Cyclosporine Treatment. Transplantation 40 (1985): 240 - 243
 - 70) Opelz, G., Terasaki, P.I.: Improvement of Kidney-Graft Survival With Increased Numbers of Blood Transfusions. N Eng J Med 299 (1978): 799 - 803
 - 71) Opelz, G., Terasaki, P.I.: International Study of Histocompatibility in Renal Transplantation. Transplantation 33 (1982): 87 - 95
 - 72) Oriol, R., Le Pendu, J., Chun, C.: Influence of the Original Disease, Race, and Center on the Outcome of Kidney Transplantation. Transplantation 33 (1982): 22 - 26
 - 73) Penn, I.: Tumors arising in organ transplant recipients. Advanc Cancer Res 28 (1978): 31 - 61
 - 74) Persson, H., Frisk, B., Smith, L., Brynger, H.: A Positive Prognostic Factor in Renal Transplantation: Long-Term Function of Previous Graft. Transplant Proc 16 (1984): 1174
 - 75) Prat, V., Horcickova, M., Matousovic, K.: Urinary tract infection in renal transplant patients. Infection 13 (1985): 207 - 210
 - 76) Ramsey, G., Israel, L., Lindsay, G.D., Mayer, T.K., Nusbacher, J.: Anti-Rh (D) in Two Rh-positive Patients Receiving Kidney Grafts From an Rh-immunized Donor. Transplantation 41 (1986): 67 - 69
 - 77) Reinitz, E.R., Rhodes, C., Ellis, T., Goldman, M.H., Bacquero, A., Mendez-Picon, G., Lee, H.M., Carter, W.H., Mohanakumar, T.: HLA-A, -B and -DR Matching and Preoperative Transfusions in Renal Transplantation. Transplant Proc 16 (1984): 1415 - 1418
 - 78) Ringden, O., Öst, L., Klintmalm, G., Tillegard, A., Fehrman, I., Wilczek, H., Groth, C.G.: Improved

Outcome in Renal Transplant Recipients Above 55 Years of Age Treated with Cyclosporine and Low Doses of Steroids.

Transplantation 15 (1983): 2507 - 2512

- 79) Rosenthal, J.T., Hakala, T.R., Starzl, T., Iwatsuki, S., Shaw, B.W.: Second Cadaver Kidney Transplants: Improved Graft Survival in Secondary Kidney Transplants Using Cyclosporin A.
J Urol 131 8(1984): 17 - 18
- 80) Sanfilippo, F., Vaughn, W.K., Spees, E.K., Light, J.A., LeFor, W.M.: Benefits of HLA-A and HLA-B Matching on Graft and Patient Outcome After Cadaveric-Donor Renal Transplantation.
N Eng J Med 311 (1984): 358 - 364
- 81) Sanfilippo, F., Vaughn, W.K., Light, J.A., LeFor, W.M.: Lack of Influence of Donor-Recipient Differences in Subtypic HLA-A,B Antigens (Splits) on the Outcome of Cadaver Renal Transplantation.
Transplantation 39 (1985): 151 - 156
- 82) Santiago-Delphin, E.A., Nettleship, E., Ruiz, M.L.: Pretransplant Predictors in Renal Transplantation.
Am J Surg 146 (1983): 586 - 588
- 83) Sarosdy, M.F., Saylor, R., Dittman, W., Cruz, A.B., Gaskill, H.V., Banowsky, L.H.: Upper Gastrointestinal Bleeding Following Renal Transplantation.
Urology 26 (1985): 347 - 350
- 84) Schmidt, R.F., Thews, G.: Physiologie des Menschen.
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York 1983
- 85) Schulak, J.A., Goeken, N.E., Nghiem, D.D., Corry, R.J.: Successful DR-Incompatible Cadaver Kidney Transplantation.
Transplantation 38 (1984): 649 - 653
- 86) Sheil, A.G.R., Flavel, S., Disney, A.P.S., Mathew, T.H.: Cancer Development in Patients Progressing to Dialysis and Renal Transplantation.
- 87) Sheldon, C.A., Elick, B., Najarian, J.S., Mauer, S.M.: Improving Survival in the Very Young Renal Transplant Recipient.
J Pediatr Surg 20 (1985): 622 - 626
- 88) Simmons, R.L., Kjellstrand, C.M., Buselmeier, T.J., Najarian, J.S.: Renal Transplantation in High-Risk Patients.
Arch Surg 103 (1971): 290 - 298
- 89) Sommer, B.G., Sutherland, D.E.R., Simmons, R.L., Howard, R.J., Najarian, J.S.: Prognosis After Renal Transplantation: Cumulative Influence of Combined Risk Factors.
Transplantation 27 (1979): 4 - 7
- 90) Sommer, B.G., Ferguson, R.M., Davin, T.D., Kjellstrand, C.M., Fryd, D.S., Simmons, R.L., Najarian, J.S.: Renal Transplantation in Patients Over 50 Years of Age.
Transplant Proc 13 (1981): 33 - 35
- 91) Starzl, T.E., Hakala, T.R., Rosenthal, J.T., Iwatsuki,

- S., Shaw, B.W.Jr.: The Colorado-Pittsburgh Cadaveric Renal Transplantation Study with Cyclosporine. Transplant Proc 15 (1983): 2459 - 2462
- 92) Sutherland, D.E.R., Fryd, D.S., Strand, M., Ascher, N., Simmons, R.L., Najarian, J.S.: Results of Renal Transplantation in Diabetics at the University of Minnesota Since 1979, Including a Comparison of Outcome in Diabetic and Nondiabetic Recipients Randomized to Cyclosporine Versus Azathioprine for Immunosuppression. Transplant Proc 16 (1984): 629 - 632
- 93) Sutherland, D.E.R., Fryd, D.S., Morrow, C.E., Ferguson, R.M., Simmons, R.L., Najarian, J.S.: The High-Risk Recipient in Renal Transplantation. Transplant Proc 14 (1982): 19 - 27
- 94) Takagi, H., Uchida, K., Ohshima, S., Fujita, T., Yamada, N., Ono, Y., Asano, H., Akaza, T.: Prospective HLA-DR Matching in Cadaveric Renal Transplantation. Transplant Proc 15 (1983): 2139 - 2141
- 95) Taylor, R.J., Andrews, W., Rosenthal, J.T., Carpenter, B., Hakala, T.R.: Influence of DR Matching in Cadaveric Renal Transplants Performed With Cyclosporine. Transplantation 38 (1984): 616 - 618
- 96) Terasaki, P.I., Opelz, G., Mickey, M.R.: Summary of Kidney Transplant Data, 1977 - Factors Affecting Graft Outcome. Transplant Proc 10 (1978): 417 - 421
- 97) The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. N Engl J Med 309 (1983): 809 - 815
- 98) The Candian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. Analysis at three years. N Engl J Med 314 (1986): 1219 - 1225
- 99) The 12th report of the human renal transplant registry. JAMA 233 (1975): 787 - 796
- 100) Ting, A., Morris, P.J.: The role of HLA matching in renal transplantation. Tissue Antigens 25 (1985): 225 - 234
- 101) Toledo-Pereyra, L.H., Zeichner, W.D., Baskin, S., McNichol, L., Lin, W., Thavarajah, K., Whitten, J.: Predictive Survival After Kidney Transplantation. Am Surg 49 (1983): 632 - 636
- 102) Van Buren, C.T., Flechner, S.M., Kerman, R.H., Vaughn, W., Kahan, B.D.: Cyclosporine Improves Outcome in High-Risk Cadaveric Renal Allograft Recipients. Transplant Proc 16 (1984): 1162 - 1166
- 103) Van Es, A.A., Marquet, R.L.: A Restriction Phenomenon Involved in the Blood Transfusion Effect. Transplant Proc 16 (1984): 1434 - 1440
- 104) Vanrenterghem, Y., Vandeputte, I., Lerut, T., Roels, L., Gruwez, J., Michielsens, P.: Importance of HLA-DR

Matching in Polytransfused Cadaveric Kidney Transplant Recipients.

Transplantation 36 (1983): 384 - 387

- 105) Vanrenterghem, Y., Roels, L., Michielsen, P.: Prognostic factors in a transplantation center with good results.
Clin Nephrol 21 (1984): 64 - 71
- 106) Vanrenterghem, Y., Lerut, T., Roels, L., Gruwez, J., Michielsen, P., Gresele, P., Colucci, M., Deckmyn, H., Arnout, J., Vermyn, J.: Thromboembolic complications and haemostatic changes in cyclosporin-treated cadaveric kidney allograft recipients.
Lancet May 4 (1985): 999 - 1002
- 107) Wagner, H., Hardt, C., Heeg, K.: Wirkungsmechanismus des Ciclosporin A.
Internist 26 (1985): 530 - 533
- 108) Waltzer, W.C., Turner, S., Frohnert, P., Rapaport, F.T.: Etiology and Pathogenesis of Hypertension following Renal Transplantation.
Nephron 42 (1986): 102 - 109
- 109) Watzke, H., Kovarik, J., Gassner, H.: Schwere Hämolyse nach ABO-ungleicher Organtransplantation.
Dtsch med Wschr 110 (1985): 897 - 898
- 110) Wonigeit, K.: Pharmakokinetik von Ciclosporin A und Bedeutung der Blutspiegelmessung für die Therapie.
Internist 26 (1985): 534 - 542
- 111) Woods, J.E., Anderson, C.F., Johnson, W.J., Donadio, J.V., Frohnert, P.P., Leary, F.J., DeWeerd, J.H., Taswell, H.F.: Experience with renal transplantation in high risk patients.
Surg Gynecol Obstet 137 (1973): 393 - 398

Lebenslauf

Name: Felicitas Harle, geb. Schoop

Geburtsdatum: 9.1.1964

Geburtsort: Düsseldorf

Eltern: Dr. med. Hans Josef Schoop, Arzt
Dr. med. Gunhild Schoop, geb. Nüßlein,
Hausfrau

Familienstand: verheiratet mit Dr. med. Rüdiger Harle

Schul Ausbildung: 1969 - 1973 Grundschule der Hufeland-
Schule in Bochum

1973 - 1979 Gymnasium der Wilhelm-Raabe-
Schule in Bremerhaven

1979 - 1981 Gymnasium des Schulzentrums
Bürgermeister-Smidt in
Bremerhaven

Dez. 1981 Abitur

Studium: 1982 - 1987 Studium der Humanmedizin an
der Ludwig-Maximilian-
Universität München

1987 - Mai 1988 Studium der Humanmedizin an
der Eberhard-Karls-Univer-
sität Tübingen

11.5.1988 Abschluß des Studiums mit dem
dritten Abschnitt der
Ärztlichen Prüfung

